



This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

### Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

### About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <http://books.google.com/>



## Informazioni su questo libro

Si tratta della copia digitale di un libro che per generazioni è stato conservata negli scaffali di una biblioteca prima di essere digitalizzato da Google nell'ambito del progetto volto a rendere disponibili online i libri di tutto il mondo.

Ha sopravvissuto abbastanza per non essere più protetto dai diritti di copyright e diventare di pubblico dominio. Un libro di pubblico dominio è un libro che non è mai stato protetto dal copyright o i cui termini legali di copyright sono scaduti. La classificazione di un libro come di pubblico dominio può variare da paese a paese. I libri di pubblico dominio sono l'anello di congiunzione con il passato, rappresentano un patrimonio storico, culturale e di conoscenza spesso difficile da scoprire.

Commenti, note e altre annotazioni a margine presenti nel volume originale compariranno in questo file, come testimonianza del lungo viaggio percorso dal libro, dall'editore originale alla biblioteca, per giungere fino a te.

## Linee guida per l'utilizzo

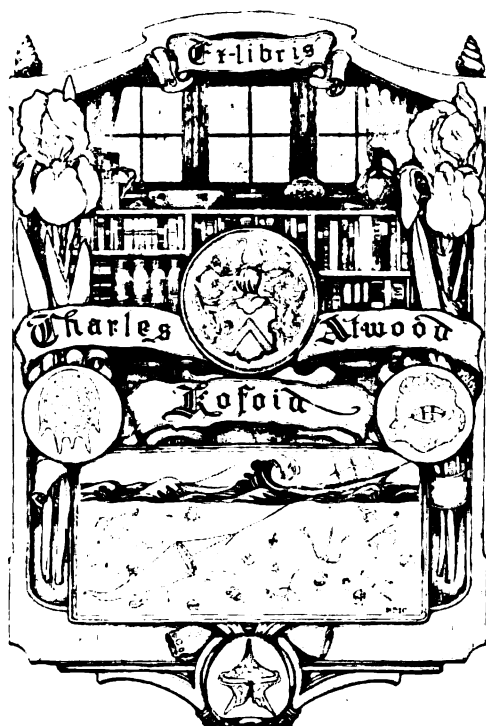
Google è orgoglioso di essere il partner delle biblioteche per digitalizzare i materiali di pubblico dominio e renderli universalmente disponibili. I libri di pubblico dominio appartengono al pubblico e noi ne siamo solamente i custodi. Tuttavia questo lavoro è oneroso, pertanto, per poter continuare ad offrire questo servizio abbiamo preso alcune iniziative per impedire l'utilizzo illecito da parte di soggetti commerciali, compresa l'imposizione di restrizioni sull'invio di query automatizzate.

Inoltre ti chiediamo di:

- + *Non fare un uso commerciale di questi file* Abbiamo concepito Google Ricerca Libri per l'uso da parte dei singoli utenti privati e ti chiediamo di utilizzare questi file per uso personale e non a fini commerciali.
- + *Non inviare query automatizzate* Non inviare a Google query automatizzate di alcun tipo. Se stai effettuando delle ricerche nel campo della traduzione automatica, del riconoscimento ottico dei caratteri (OCR) o in altri campi dove necessiti di utilizzare grandi quantità di testo, ti invitiamo a contattarci. Incoraggiamo l'uso dei materiali di pubblico dominio per questi scopi e potremmo esserti di aiuto.
- + *Conserva la filigrana* La "filigrana" (watermark) di Google che compare in ciascun file è essenziale per informare gli utenti su questo progetto e aiutarli a trovare materiali aggiuntivi tramite Google Ricerca Libri. Non rimuoverla.
- + *Fanne un uso legale* Indipendentemente dall'utilizzo che ne farai, ricordati che è tua responsabilità accertarti di farne un uso legale. Non dare per scontato che, poiché un libro è di pubblico dominio per gli utenti degli Stati Uniti, sia di pubblico dominio anche per gli utenti di altri paesi. I criteri che stabiliscono se un libro è protetto da copyright variano da Paese a Paese e non possiamo offrire indicazioni se un determinato uso del libro è consentito. Non dare per scontato che poiché un libro compare in Google Ricerca Libri ciò significhi che può essere utilizzato in qualsiasi modo e in qualsiasi Paese del mondo. Le sanzioni per le violazioni del copyright possono essere molto severe.

## Informazioni su Google Ricerca Libri

La missione di Google è organizzare le informazioni a livello mondiale e renderle universalmente accessibili e fruibili. Google Ricerca Libri aiuta i lettori a scoprire i libri di tutto il mondo e consente ad autori ed editori di raggiungere un pubblico più ampio. Puoi effettuare una ricerca sul Web nell'intero testo di questo libro da <http://books.google.com>





THE LIBRARY  
OF  
THE UNIVERSITY  
OF CALIFORNIA

PRESENTED BY  
PROF. CHARLES A. KOFOID AND  
MRS. PRUDENCE W. KOFOID

H/ 267

L 341





**LA INTOSSICAZIONE CHINICA**

■

**L' INFEZIONE MALARICA**





**COMM. SALVATORE TOMASELLI**

**PROFESSORE ORDINARIO E DIRETTORE DELLA CLINICA MEDICA  
DELLA R. UNIVERSITÀ DI CATANIA**

---

# **LA INTOSSICAZIONE CHINICA**

**E**

1216

## **L'INFEZIONE MALARICA**

---

**Contribuzione all'esistenza della febbre ittero-ematurica da chinina**

---

**TERZA EDIZIONE**

**RIVEDUTA E CORRETTA DALL'AUTORE CON NUOVE ILLUSTRAZIONI**

---

**CATANIA**

**COI TIPI DI C. GALÀTOLA**

**1897**

—  
**PROPRIETÀ LETTERARIA**  
—

K-RC 156

T65

18.07

B. C. C.

Lib.

## PREFAZIONE

ALLA TERZA EDIZIONE

In questa terza edizione, eccetto di qualche modifica nella forma e di un numero maggiore di osservazioni, vi si riscontrano del resto gli stessi concetti da me enunciati nel primo lavoro del 1874 e ribaditi nel secondo del 1877.

Rimaneva ad illustrare un accidente, postumo di siffatte intossicazioni, notato talvolta nelle ulteriori osservazioni, relativo all'anuria ed alla consecutiva uremia, nonchè in rapporto alle lesioni renali; e questi fatti dimostrati e sviluppati successivamente trovansi annessi al presente lavoro (v. pag. 127). Ho voluto anche riunire i casi clinici pubblicati isolatamente, che assieme ai lavori sullo stesso argomento degli Assistenti all'Istituto di Clinica Medica, segnano una parte storica importante nello svolgimento della intossicazione clinica.

In queste diverse pubblicazioni ho avuto sempre di mira di illustrare il caso clinico nell'interesse della pratica medica, poichè dovendo addebitare alla chinina un'azione tossica in individui affetti da infezione malarica ed in ispecie da malaria cronica, si rendeva in-

M361928

dispensabile seguire lo svolgimento dei fenomeni gravi che succedono a questa speciale azione della chinina, studiarli singolarmente e valutarli in rapporto alle diverse condizioni relative al farmaco, alla infezione malarica ed all'individuo. Lo studio di questi diversi elementi era sommamente necessario, trattandosi di dover accusare per la prima volta di azione tossica il supremo dei farmaci negli individui affetti da malaria, là dove principalmente la sua azione è stata ed è sempre ritenuta a buon diritto come specifica, proprietà del resto che conserva anche nei casi da me cennati, come si rileverà in seguito. Bisognava essere non dico sicuro, ma convinto di quanto venivo ad esporre, tanto più che i fenomeni provocati dalla chinina costituivano nel loro insieme un parossismo capace da potersi confondere con uno di febbre perniciosa malarica, come già era accaduto in queste nostre regioni pria che io avessi pubblicate le mie osservazioni.

Il primo caso d'intossicazione chinica fu da me osservato al 1860. Lo svolgimento di una serie di fenomeni morbosi gravi, che succedettero tosto alla medicazione chinacea e la morte del paziente affetto da febbre malarica recidiva, attirarono talmente la mia attenzione, per quanto mi accinsi fin d'allora di sorvegliare con vigilanza massima l'apparizione di simili fenomeni in altre occasioni, studiarne i rapporti colla causa malarica e la chinina e ricercare sotto quali condizioni spiegavasi questa speciale e grave azione della stessa, e con quali processi morbosi potea confondersi la febbre ittero-ematurica da essa provocata.

Il fatto per me era nuovo ed il tema da risolvere abbastanza serio e della più alta importanza pratica; bisognava certamente possedere una serie di osservazioni ed esperimenti ben condotti, prima di enunciare un'accusa contro la chinina. I fatti non mancarono di presentarsi, e dopo un corredo di accurate osservazioni ed esperi-

menti clinici ripetuti nel periodo di 14 anni, mi credei autorizzato rendere di pubblica ragione i risultati delle mie ricerche. Fu allora che lessi la prima memoria all'Accademia Gioenia di Scienze Naturali in Catania sotto il titolo « *La intossicazione chinica e la infezione malarica* — contributo all'esistenza della febbre ittero-ematurica per la chinina—Seduta del 15 Marzo 1874. »

Si conosceva nella pratica medica che la Chinina, per la eccessiva quantità, saturando l'organismo spiegava un'azione tossica seguita da grande depressione della circolazione e dallo svolgimento di una serie di fenomeni noti sotto il nome di chinismo, ma si ignorava che la medesima sotto condizioni individuali speciali, sovente ereditarie, a qualunque dose, anche minima, e senza averne fatto abuso, agisse in alcuni infermi malarici come sostanza tossica o meglio come agente pirogeno, provocando una febbre sempre costante nella sua forma, una febbre *ittero-ematurica*.

Con le mie osservazioni quindi, io ho dimostrato che il Chinino in alcuni casi speciali può provocare una febbre ittero-ematurica, e si sono ingannati a partito coloro che hanno sostenuto doversi questa febbre attribuire all'agente palustre.

Il mio intendimento sin dalle prime osservazioni è stato costantemente rivolto a ben definire siffatta obbiezione con fatti clinici sperimentali, in circostanze nelle quali è stato impossibile supporre l'azione dell'agente malarico. Io ho somministrato la chinina in tutti i modi, sotto tutte le forme, in epoche differenti, nei giorni di febbre o di apiressia, e spesso molti giorni dopo, allo scopo di prevenirne l'accesso. In tutti questi casi il risultato è sempre stato costante con grado diverso d'intensità.

La mercè questi esperimenti clinici sono arrivato alla conclusione, che il chinino, in alcuni individui malarici, provoca una febbre ittero-ematurica indipendentemente dall'azione del miasma palustre.

Ho fatto sempre rilevare con questi fatti che la emoglobinuria e la febbre possono farsi insorgere artificialmente con i sali di chinina; e questo fatto registrato nella prima pubblicazione del 1874 ed in altri lavori successivi, pare sia sfuggito allo esame critico dell' Illustre Clinico di Roma (\*) che si limitò ad accennare il solo fatto del Murri. Ecco quanto io ho detto e ripetuto: « Invero l'effetto tossico di questa droga si ottiene, esistendo le condizioni di sopra espresse, tanto se fosse dato per troncare una febbre intermittente in atto, quanto come mezzo profilattico, allo scopo di prevenire una possibile recidiva, nel qual caso gli effetti della tossicemia chinica non sono meno gravi ed in nulla dissimili » (pag. 49).

Ed il valore delle mie osservazioni si rende sommamente importante, appunto perchè io parlo di febbri malariche semplici, di febbri malariche croniche recidive, che non accennano affatto per ragione di tipo alle *sub continue*, nè per ragion di sintomo alle *perniciose comitate*. Ed è stato giusto appunto in queste febbri di forma semplice, quotidiane, terzane o quartane, che la *febbre è insorta gagliarda* dopo la somministrazione della Chinina, con i *sintomi quasi gemelli* della emoglobinuria e dell'itterizia. Se quest'azione tossica della chinina si limita solo a taluni individui malarici, è per questo che debba escludersi la malaria come causa efficiente? Se la sifillide dispone più che ogni altra causa all'emoglobinuria parossistica, si potrebbe dimandare, perchè fra tutti i sifilitici alcuni solamente sono i preferiti di questa malattia? La domanda è logica, ma una dimostrazione sperimentale non è possibile. È il nesso causale che rilevasi da una serie di osservazioni sempre costanti ed identiche nella forma, che ci fa credere all'esistenza di una idiosincrasia congenita, la quale si svela in condizioni patologiche speciali.

---

(\*) Policlinico Vol. iv, 1897.

Ma perchè risponde essa ad una anzicchè ad altra causa morbosa? Vi dovranno essere altre condizioni coadiuvanti per favorire quell'abnormale azione dell'agente tossico. Di ciò ho creduto dare le mie spiegazioni, senza pretesa di aver risoluto questo difficile problema.

Il cardine fondamentale su cui poggiano le nostre conoscenze mediche è la Clinica; se false sono le osservazioni, erronee saranno le conseguenze. Ma quando i fatti vengono osservati e studiati nella loro entità con tutto il rigore diagnostico, sono indiscutibili; potranno le spiegazioni fisio-patologiche, o se vogliamo le congetture, moltiplicarsi, ma la forza del ragionamento non basta a distruggere fatti che la esperienza clinica ha dimostrato ad evidenza, rivelando costantemente i rapporti fra un dato agente tossico e una forma clinica.

Nella relazione letta al Congresso di Medicina interna, io diceva come si legge a pag. 115: « . . . . Premesso ciò, sento il dovere confessare di non avere mai osservato nelle Provincie Siciliane una febbre ittero-ematurica da malaria, s'intende bene, pria che si fossero somministrati i preparati di chinina. » Questa dichiarazione non è *ingenua*, come s'immagina l'illustre Clinico di Roma, ma è il risultato di una attenta e coscienziosa osservazione. E continuando nella suddetta pagina: « . . . . . Lontana del resto l'idea di voler pregiudicare la letteratura medica; se in alcune provincie della Sicilia dominate dalla malaria, ove non mancano le perniciose comitate le più strane, non s'è osservata da me la febbre ittero ematurica da malaria, ciò non vuol dire ch'essa non esista in altre regioni o che altri non l'abbia osservata . . . . » Nella medesima pagina io soggiungeva « che molti casi d'intossicazione clinica sono compresi nel numero della febbre ittero-ematurica palustre. »

Dopo quanto ho scritto ripetutamente, non è possibile che si



possa venire a spargere dubbi sopra fatti indiscutibili e confermati oramai da una lunga esperienza. Se il Prof. Baccelli si fosse data la pena di leggere le mie osservazioni cliniche, certo che non sarebbe stato indotto ad escludere o per lo meno a mettere in dubbio quale agente principale la *infezione malarica cronica*, che in certi individui per speciale idiosincrasia è la causa che occasiona tanta speciale e grave intolleranza per la chinina; arroi a ciò, che tutti i casi da me osservati, editi e inediti, e quelli posteriormente di tanti altri, spettano a febbri intermittenti semplici e recidive, nelle quali in seguito al chinino s'è svolta una febbre non avente alcun rapporto colle precedenti, nè in quanto all'ora del suo svolgimento, nè per la sua forma, nè per la durata, nè per il tipo: assumendo cioè la forma di una *febbre grave ittero-ematurica*, decorrendo coll'azione del chinino, ripetendosi con la somministrazione dello stesso ed avvenendo la morte quando se ne ripetessero ulteriori dosi.

Per lo contrario desistendo dalla somministrazione del chinino siamo al caso di poter osservare e confermare, o la *cessazione* della febbre malarica, se la dose del chinino è stata sufficiente a prevenire l'accesso malarico, o la ricomparsa della febbre malarica semplice, sgombra dei fenomeni ittero-ematurici, se la dose del chinino è stata insufficiente.

Perchè la febbre ittero ematurica si svolge immediatamente alla somministrazione del chinino, in un'ora non corrispondente allo sviluppo dell'accesso malarico, e cessa completamente desistendo dalla chinina?

Tali essendo i rapporti, è abbastanza chiaro, che nessuna relazione esiste tra l'azione della malaria e la forma febbrile ittero-ematurica. E giova qui ricordare che finchè l'individuo è malarico, sia che si somministri il chinino come curativo, sia come profilattico, succedono sempre i medesimi fenomeni i quali si allontanano appe-

nacchè l'infermo si sarà guarito dall'infezione malarica, salvo poi a ricomparire se il paziente sarà preso da nuova infezione.

Ciò prova, che vi sono esseri intolleranti all'azione dei sali di chinina esclusivamente quando trovansi sotto l'azione della infezione malarica; ecco *il vincolo costante* secondo me, tra la malaria e l'emoglobinuria da chinina; e non è lecito in questi casi speciali, col permesso autorevole dell'Illustre Clinico di Roma *gettarsi a capo fitto a dare chinino*, quantunque il microscopio rilevi la presenza del parassita malarico.

Credo opportuno di non trascurare la seguente istoria non meno istruttiva delle altre e che ci ha dato l'occasione di un reperto anatomico completo (v. p. 127).

Presentavasi alla clinica Medica il giorno 4 Giugno 1894, Rosaria Nicastro ragazza a 13 anni, accompagnata dalla madre. Quest'ultima riferiva che la figlia aveva sempre goduto perfetta salute fino all'està dello scorso anno, nella qual'epoca andò ad abitare assieme alla famiglia alla nostra Piana, luogo eminentemente malarico.

Dopo un mese di dimora venne assalita da febbre intermittente ripetendosi a tipo di terzana semplice. I genitori istruiti per esperienza, senza prendere consiglio dal medico, come d'uso in questa gente di campagna, somministrarono nel giorno d'apiressia un grammo di chinino e 75 centigrammi il giorno appresso. Dopo 15 giorni di completa apiressia ricomparve la febbre assumendo un tipo irregolare; gli accessi non erano molto intensi, ma il chinino si rendeva pressochè inefficacie quantunque ne continuasse l'uso per 4 mesi, completando la dose di circa 50 grammi. Verso gli ultimi di ottobre sostò alquanto la febbre, ma non tardò a ricomparire con i medesimi caratteri benchè di forma più mite. Fu allora che i genitori ricorsero nuovamente al chinino; questa volta però ebbero a notare

che due ore dopo, la febbre ricomparve più intensa. Domandata dei caratteri di questa, non seppe rassegnarne alcuno che potesse richiamare la nostra attenzione. Dopo questo accesso la febbre non ricomparve più e la paziente passò tutto l'inverno fino al maggio piuttosto bene. Fu in quest'epoca che si mostrò altra recidiva che assunse lo stesso tipo della prima. I genitori benchè sfiduciati dall'azione del chinino, ne somministrarono il giorno 15 Maggio, 75 centigrammi, ma dopo due ore ricomparve la febbre intensa con *colorazione gialla della pelle ed urine rosse* (sono parole della madre della paziente).

La piccola inferma rimase molto abbattuta e la febbre dopo alquanti giorni di apiressia ricomparve. Fu allora che ricorsero al nostro Spedale.

Alla nostra osservazione la ragazza presentavasi discretamente sviluppata, ma anemica. All'esame fisico la milza presentavasi aumentata di volume oltrepassando la linea ascellare anteriore per circa 2 centimetri e sorpassando di 3 centimetri il bordo costale inferiore. L'analisi delle urine mostravasi pressocchè normale, ad eccezione di alcune tracce di uroeritrina e di un eccesso negli urati. Il sangue all'emometro misurò gradi 80 mentre per la numerazione dei globuli ebbe per i rossi 4,000,000 per millimetro cubico per i bianchi uno per 240. Al microscopio si rinvenne l'*haemamaeba vivax* della terzana.

Si tenne la piccola paziente in osservazione; alla sua entrata era apiretica, ma nei giorni successivi fummo convinti di trattarsi clinicamente di una febbre malarica terzana. Benchè nè la madre nè la paziente avessero saputo rassegnarci con precisione i caratteri delle febbri che seguirono le due ultime somministrazioni del chinino, pure furono sufficienti i caratteri notati nell'ultimo accesso, della pelle e delle urine, per noi dover agire con circospezione.

La febbre costantemente faceva i suoi ritorni tipici di terzana e raggiungeva nel suo acme i 39°, 39°,5. Incaricai il mio secondo Assistente Dottor Zangri di iniettare per via ipodermica nel giorno di apiressia grammo mezzo di bicloruro di chinino in due riprese e coll'intervallo di due ore, raccomandando la massima prudenza e sorveglianza. Alle 7  $\frac{1}{2}$  a. m. del 10 Giugno fu fatta la prima iniezione; dopo 2 ore la seconda; trascorsi appena 15 minuti da quest'ultima, si svolge un accesso d'intossicazione chinica così violento, che ci fece molto dubitare della vita della paziente; tremore fortissimo, febbre a 40, 5, agitazione estrema, pallore cadaverico, vomiti e diarrea biliosa, dolori ai lombi, invito frequente di urinare, emettendone poche in apparenza puro sangue, itterizia. L'accesso presentò un andamento sempre crescente, mantenendosi la temperatura come sopra, il polso a 132, ed uno stato di marcato collasso.

Si somministrarono dei cordiali e un pò di marsala che tratteneva a mala pena, aiutata da pezzettini di ghiaccio. Alle 4 p. m. emette in unica volta 300 c. c. di urina con colore rosso bruno della scala di Voghel; esaminatala si riscontrò la reazione alcalina, discreta quantità di pigmenti biliari, con la reazione di Bouchardat tracce di chinina, abbondanti urati amorfi, pochi globuli rossi, numerose cellule di epitelio renale, cilindri renali jalini, grande quantità di emoglobina, 2 per ‰ di albumina.

Si fa l'esame del sangue: all'emometro gradi 40. Al microscopio forma dei globuli rossi leggermente alterata; non si sono rinvenute forme di parassiti malarici. I globuli rossi contano 1,860,000 per millimetro cubico, i bianchi 1 per 143.

Si pratica l'isotonia dei corpuscoli rossi. Le soluzioni 0, 28; 0, 30 e 0, 32, restano decisamente chiare; incomincia un lievissimo intorbidamento a 0, 34; 0, 40.

L'intorbidamento è evidente e va gradatamente aumentando

fino a 0,60. (\*) La febbre dopo circa 16 ore di corso, cede completamente (36,3). Nel generale l'ammalata mostrasi alquanto calma, vomito quasi cessato e prende dei brodi e qualche cordiale.

Giorno 11, 8 a. m. Continua l'apiressia, anuria completa. Si fa un impacco caldo alle regioni renali, ed emette alle 4 p. m. 10 c. c. di urina color chiaro di reazione alcalina, albumina al 3 per ‰, cellule di epitelio renale isolate ed a gruppi, qualche cilindro.

Giorno 12 continua l'apiressia, ma l'anuria persiste ed appaiono in iscena nuovi fenomeni: epistassi, cefalea che si alterna al coma. Si pratica un impacco caldo di olio che promuove forte sudore, ma senza sollievo. Si hanno tre scariche alvine.

Al 13 Giugno persistono i medesimi fenomeni ancor più accentuati; la paziente è fortemente agitata. La temperatura si mantiene a 36,3 il polso è depresso, l'agitazione cresce; nella notte sopraggiunge il delirio, dispnea intensa, ed alle 4 1/2 a. m. dal giorno 14 cessa di vivere.

Non fa d'uopo ripetere quanto è stato detto e quanto dimostrerò in seguito, riguardo al nesso tra quest'azione tossica della chinina e l'infezione malarica, condizione della più alta importanza per la pratica; ma ho voluto riferire questa storia, per le gravi conseguenze avvenute in seguito ad una piccola dose di chinina.

Altri due casi ho osservato come consulente, nelle medesime condizioni ed ugualmente terminati colla morte per uremia. L'anuria adunque che fa seguito alla intossicazione chinica è sempre un fenomeno grave.

---

(\*) Il modo come si comportano gli eritrociti nei diversi casi di intossicazione chinica, tanto riguardo alle alterazioni morfologiche, quanto alla resistenza, è variabile. Quale influenza possa avere il grado della infezione malarica, il grado d'intensità dell'accesso d'intossicazione chinica o le ripetute intossicazioni, è cosa da doversi precisare.

Fra i primi che apprezzarono con interesse veramente speciale i risultati delle mie ricerche fu il Prof. Binz. Contemporaneamente in molti medici si manifestò una tendenza a riandare il passato e ciascuno dal canto suo evocava fatti fin allora riferiti troppo leggermente alla causa malarica o alla insufficienza della chinina o alla gravezza dell' accesso pernicioso. Un forte contingente di fatti clinici venne dato alle stampe in diversi periodici dopo la seconda edizione del mio lavoro presentato all' Accademia Gioenia nel settembre del 1876 e pubblicato al 1877. Fu allora che l' argomento acquistò maggiore importanza nella letteratura medica. Il Prof. Jaccoud ne formulò uno splendido sunto all' Accademia di Medicina di Parigi, nella seduta del 10 luglio 1877 (v. pag. 135); ed il Prof. Karamitsas in due pubblicazioni, di cui la prima letta alla società medica d' Atene nel 1878, sostenne con vibrati argomenti l' importanza delle mie osservazioni. Quasi contemporaneamente furono pubblicati due saggi critici del Prof. Ughetti (v. p. 135) ed alla molteplicità dei casi clinici del Karamitsas, Cervello, Ughetti, Galvagno, Moscato, Birelli, Fragalà, Lipari, Buccheri, Casella etc., corrisposero non poche bibliografie fra le quali merita esser notata quella del Prof. Aradas, come la più completa (p. 184).

Era da prevedersi che un argomento così rilevante, non sarebbe sfuggito all' esame severo della critica, ma furono pochi coloro che ne fraintesero il concetto. Alcuni partiti dalla falsa idea che le mie osservazioni avessero mirato ad una accusa supremamente ingiusta contro la chinina, la difesero ad oltranza, travisandone il concetto clinico colla febbre ittero - ematurica da malaria (v. pag. 135), altri la confusero con la Emoglobinuria parosistica (v. pag. 163), altri la dissero dipendente dalle piccole dosi di chinina, che eccitando la contrattilità della milza, provocano un versamento di veleno malarico nel sangue, capace di suscitare una febbre perniciosa ittero-ema-

turica. Vi furono coloro poi che troppo leggermente riferirono i fenomeni ittero-ematurici all' abuso del chinino, giudizi questi combattuti da me nella relazione letta al Congresso di medicina interna.

I fatti però non possono sfuggire all' oculata osservazione e noi ricordiamo anche con soddisfazione i nomi dei Proff. Murri (\*) e Grocco (\*\*), i quali hanno portato il loro autorevole contributo.

Dell' ematuria da chinina dirò come essa non sfuggì all' osservazione dei Medici Greci e primo fra questi del Karamitsas, i di cui risultati furon combattuti dall' Antoniede. Simili controversie come potrà rilevarsi dalla memoria del Pellarin, regnarono ancora fra i Medici della Guadaloupe; ma se della semplice ematuria da chinina trovansi conoscenze limitate, nessuna nozione però nella letteratura medica si riscontra anteriore alle mie osservazioni del 1874 relativamente alla febbre ittero ematurica da Chinina.

---

(\*) Prof. MURRI. *Sulla intossicazione da chinina*; Policlinico vol. II—M. fasc. 7 Roma 1895.

(\*\*) Prof. GROCCO. *Sulla emoglobinuria da chinina nei malarici*, Archivio italiano di Clinica Medica anno XXXV, 1896.

---

---

---

## INTRODUZIONE

---

Romae scribo et in aere Romano.

BAGLIVI.

### I.

È in natura proprio dello spirito umano rimanere colpito da non so quale sorpresa, allorquando gli si para innanzi qualsiasi produzione che abbia del nuovo.

Da qui sorge pertanto alle menti di alcuni, quella spontanea perplessità, che li sofferma talvolta in uno stato di non innocua dubbio, quando issofatto si riguarda come inammissibile il novello trovato, senza essere stato prima confermato con la scienza del pratico intendimento.

Uscito quindi appena e per la prima volta questo mio lavoro, subì per la novità dell'argomento consimile vicenda.

Non ostante, molti giornali letterari e scientifici, nazionali e stranieri e bibliografie, al proposito ne diedero la più estesa pubblicità come lavoro del tutto originale, del quale apprezzarono con rigoroso giudizio il valore, mettendo a calcolo i risultamenti clinici inconfutabili (1).

Vi furono fra questi, alcuni, i quali espressero con riservatezza il loro giudizio e mostrarono il desiderio di vedere accresciuta la



casistica, nello intento di studiarne in più larga scala le condizioni sotto le quali si svolge questa speciale azione della Chinina; cosa per altro giusta e necessaria, massime trattandosi di fatti, che commutano radicalmente o modificano per lo meno concetti, da lunga data tenuti per solidi ed inalterabili. Fra costoro evvi a notare il Prof. Binz nella comunicazione che fece di questa mia memoria alla Società di scienze Naturali e Mediche di Bonn, nella seduta della sezione di Medicina il 22 febbraio 1875: *erscheint in folge dessen in Tomaselli sonst sehr verdienstlicher Schrift, von welcher eine Fortsetzung erwünscht wäre nicht immer zutreffend* (2).

In vero è ben notorio, per quotidiana esperienza, come trattandosi di fatti che riguardano con specialità gli effetti fisiologici e terapeutici dei preparati medicinali, sulla loro stabilità si possa poco contare, sia che essi vengano applicati all'organismo umano nello stato fisiologico, sia in quello patologico; rilevandosi d'altronde maggiore contraddizione e più seria oscurità, allorchè siamo alla prova sperimentale sugli animali; stantechè non sempre da questa risulta esatto rapporto di analogia, quando le medesime sostanze vengono somministrate all'uomo in condizioni fisiologiche o patologiche che fossero.

Condizioni di funzionalità, di vita, di organizzazione distinguono una specie dall'altra, e ciascuna specie dimostra una reazione differente col medesimo agente. Nessuno potrà negare sotto questo riguardo le contraddizioni che sovente s'incontrano tra la clinica e la medicina sperimentale: la trinitrina che produce sull'uomo fenomeni tossici, alla dose minima di 10 gocce della soluzione alcoolica al centesimo, non sembra avere azione alcuna sopra il cane ed il coniglio alla dose di 12 grammi della sudetta soluzione.

Se le scienze fisiologiche e gli esperimenti sugli animali sono le vie migliori per dirigere il Medico nello studio difficile della terapeutica, certo che l'osservazione clinica è quella che ci appresta gli elementi per apprezzare gli effetti dei farmaci in generale: La Clinica non è la medicina sperimentale, quest'ultima ha una barriera che ne circoscrive i limiti, ma la prima è un immenso oceano, che presenta ad ogni passo una novità, e non si arriva mai alla conoscenza perfetta della sua illimitata estensione. La medicina sperimentale potrà, al pari che le altre scienze sperimentali fisico-chimiche, contri-

buire alla spiegazione di molti fenomeni fisiologici e morbosi, ma sarebbe un grave errore ed una vana pretensione, se su di essa solamente e senza il concorso della clinica si volesse innalzare il grande edificio della patologia.

## II.

Dopo la pubblicazione della prima mia memoria (\*), molti distinti medici dell' Isola ebbero a convincersi e furono gentili a comunicarmi le storie rispettive per averne il mio giudizio.

Condizioni inerenti alla intossicazione di Chinina.

Altri, come gli egregi Dottori Corrado Cassone da Noto e Corrado Restuccia d'Avola, resero di pubblica ragione i casi da loro osservati nell' *Osservatore Medico di Palermo* (Giornale Siciliano) (3).

Si vede oramai che l'intossicamento per la chinina, dopo la prima mia memoria, ha acquistato molto credito, e non sono pochi i medici oltre quelli citati, che ne han constatato clinicamente il fatto.

Sin dalla prima pubblicazione, come in seguito più ampiamente dimostrerò, sorretto da nuove osservazioni, fissava, come condizione morbosa di opportunità indispensabile, la *infezione malarica cronica*. È evidente il fatto, come individui affetti da infezioni malariche ripetute hanno potuto tollerare bene il Chinino e con effetti salutari, dopo un lasso di tempo non ricavano i medesimi vantaggi ma risentono invece dal medesimo le conseguenze di un grave avvelenamento.

È questa una prima condizione indispensabile da doversi tenere presente, ma non la sola.

Una seconda condizione è *congenita, disponente o naturata* coll' *individualità*. Fra i casi da me osservati sopra varii individui, taluni indipendentemente del miglioramento della salute, del tempo trascorso dall'ultimo avvelenamento, subiscono sempre i gravi effetti della chinina, quando sono stati necessitati usarla per troncare una

---

(\*) La intossicazione chinica e l'infezione malarica illustrata da molti casi clinici — Contribuzione all' esistenza della febbre per la chinina — Memoria letta all' Accademia Gioenia nella seduta ordinaria del 15 Marzo 1874 — Catania, Stabilimento Tipografico di C. Galàtola.

febbre malarica. Fra queste due condizioni principali bisogna frattanto notare alcune particolarità.

La infezione malarica, che occasiona la incompatibilità della chinina, varia secondo i luoghi e secondo le suscettibilità individuali. In taluni soggetti, e più raramente, osservasi coll'esordire del primo accesso malarico; in altri, e questo è il caso più frequente, succede dopo ripetute infezioni e recidive e quindi dopo un lungo uso di preparati di chinina.

Sebbene secondo me la *individualità* costituisce la prima condizione causale, è da credere che la più o meno virulenza del veleno malarico, e ciò secondo i luoghi, spiega la maggiore influenza a rendere frequente, precoce o tardiva la intolleranza della chinina. Benchè non si sa comprendere la frequenza maggiore delle intossicazioni chiniche in certi paesi, e la cachessia malarica la più grave alla prima infezione che subisce l'organismo in certe località, mentre in altre avviene più tardivamente e dopo ripetute infezioni successive.

### III.

#### **Malaria.**

Molte ed estese regioni della nostra isola sono dominate dalla malaria; la natura dei terreni, le paludi, i pantani, la industria agricola favoriscono la decomposizione di elementi vegetali ed animali dai quali trae origine il veleno malarico (4), e ciò forse con maggior frequenza di altre regioni d'Italia, avuto riguardo al grado di elevazione della temperatura, ed alla sua lunga persistenza, con poche variazioni, a partire dal mese di Giugno a tutto Settembre, e da questo a Dicembre in seguito al dissodamento dei terreni, periodo in cui si osservano le più gravi forme di febbri malariche.

Per tutte le condizioni cennate è agevole osservare ogni anno, principalmente nei periodi estivo-autunnali, molteplici e svariate forme cliniche malariche, dalle più benigne alle più gravi; le comitate sono le più frequenti ed abbondano specialmente per la singolarità delle forme; ma per quanto molteplici queste possono essere, io non ho mai osservato una febbre malarica ittero-ematurica e la letteratura medica registra raramente qualche caso come singolare specialità in queste nostre contrade; e ciò contrariamente a quanto

viene osservato nelle calde regioni del Madagascar , nelle Antille, alla Guadaloupe ecc.

Questa naturale frequenza in queste ultime regioni, in opposizione alle nostre, è un fatto che merita essere preso in considerazione.

Anzitutto credo utile notare che la endemia delle febbri malariche in questa nostra isola è un elemento etiologico di grande importanza, perchè domina e regola la costituzione medica delle nostre regioni. Non di rado assume la forma epidemica e si veggono le febbri malariche sotto forme diverse, non escluse le perniciose e le comitate, estendersi nelle più salubri regioni dell' Etna e mantenersi per una intiera stagione. (5)

Tale endemia, prevalente in queste nostre regioni, influisce senza eccezione sopra tutte le malattie e ne modifica la forma clinica comune, esse affettono, sotto quella speciale azione, un andamento particolare, una forma non ordinaria e resistono ai compensi terapeutici.

È ben differente il caso tra l' influenza che subiscono le malattie di natura diversa per l' associazione dell' elemento malarico, e l' infezione malarica, ch' esordisce nella sua forma clinica isolatamente. Nel primo caso le malattie acute specialmente vengono modificate nel loro andamento dalla malaria e non corrispondono ai compensi relativi della medicazione. La faccenda è assai diversa nel secondo caso, perchè qualunque si fosse il grado di gravità della febbre, cede all' azione diretta e rapida della chinina.

Per ora non è il caso scendere in questo campo di osservazioni, poichè si dovrebbe anche *ceteris poribus* render conto dell' abuso dei preparati di chinina, che si fa ai nostri tempi; abuso che pende tra il fanatismo e l' ignoranza, prescindendo eziandio far parola del grossolano errore in cui incorrono taluni medici, allorchè attendono a giudicare della natura malarica di una malattia; questi anzichè desumere i criteri dal corso ciclico che compiono alcune malattie o dalla pronta azione, che dovrebbe spiegare la chinina, quando veramente trattasi di febbre malarica, si contentano del solo criterio che loro appresta l' esito felice della malattia, senza tener conto del tempo quando si ottiene, e dell' inefficacia della chinina ripetutamente somministrata. « Non credete all' azione della china », di-

ceva il Torti, è già un secolo: « che là solo ove vi proverà la sua efficacia, non di una maniera lenta ed indecisa, ma nettamente e rapidamente. Vi è stato miglioramento, se questo non si compie con prontezza, non è alla china-china che voi siete debitori ». (\*)

A parte di queste osservazioni, che richiamo come semplice incidente, l'oggetto precipuo di questo lavoro è relativo ad illustrare un fatto che interessa supremamente la clinica. Rivolgersi, come ho detto, su di un'azione tossica, non ancora d'alcuno studiata, che la chinina spiega in alcuni casi particolari, i quali per l'uniformità dei sintomi che presentano e per i gravi e funesti effetti che minacciano, richiedono la più seria attenzione, tanto più che ne vanno colpiti i soggetti affetti da infezione malarica e colla quale possa confondersi.

La scienza medica in questo nostro secolo alacremenente progredisce, ma se il suo cammino fosse assai più lento, se non si trascurasse di anteporre ad ogni esperimento la investigazione clinica, la quale tuttoggiorno presenta immense difficoltà, grandi ostacoli da sormontare ed un numero immenso di fenomeni, dei quali si vuol conoscere la spiegazione fisio-patologica, certamente che il suo progresso sarebbe sgombrato di congetture e di passioni.

#### IV.

Forma clinica  
della intossica-  
zione di Chi-  
nina.

Le osservazioni cliniche, che sottometto all'attenzione dei medici, oggi in numero maggiore di quelle pubblicate nella prima memoria (\*\*), sono la espressione fedele dei fatti, che ho studiato attentamente, guidato da una osservazione coscenziosa, ponderata e sgombra di prevenzione.

Nell'esercizio della mia clinica civile, estesa nelle Città e Provincie della Sicilia tutta, mi è occorso osservare molti individui affetti da malaria e fra questi alcuni, i quali tolleravano male i salutarî e pronti effetti dei preparati di chinina, e che invece spiegavano un'azione tossica, o meglio, in questi casi la chinina agiva come

---

(\*) Therap. 16 VI, cap. IV.

(\*\*) Op. cit.

una sostanza *pirogena*, sviluppando un treno di fenomeni morbosi al pari degli agenti pirogeni. Questi casi, essendo di quelli esclusivamente osservati da me, sebbene non molto numerosi, pure per l'uniformità clinica di essi, indistintamente uguale per tutti, presentano un valore scientifico positivo ed una grande importanza pratica.

Quando la chinina viene somministrata per curare una febbre malarica o per prevenire talvolta il possibile ritorno di una recidiva, ci è dato osservare ch'essa in *questi individui*, ordinariamente affetti da febbri malariche *croniche*, non corrisponde più con quei salutarî compensi per l'avanti costatati per diverse fiate, ma invece suscita un accesso febbrile più o meno grave, con sintomi ittero-ematurici tutto affatto diverso, da quello devoluto alla febbre malarica che si vuol curare.

Ordinariamente tra una a sei ore dopo la ingestione della Chinina, osservasi il quadro dei fenomeni morbosi seguenti.

L'infermo, nel bel mezzo della sua tranquillità, viene assalito istantaneamente da nausea, agitazione e da forte tremore convulsivo con abbassamento della temperatura esterna, il polso si fa piccolo, frequente ed appena percettibile, la faccia impallidisce, si contrae ed esprime gravi sofferenze, ha timore di morte e non di rado avversione per la chinina; sente peso doloroso ai lombi, associato talvolta ad una sensazione di calore interno. Dopo 30 minuti o due ore di questo primo stadio, la temperatura aumenta rapidamente oscillando fra 39 a 41 a secondo la intensità del parossismo; l'infermo ha vomiti biliosi abbondanti e talvolta associati a diarrea sierobiliosa, contemporaneamente sente il bisogno imperioso di urinare, ed emette urine sanguinolenti in grande quantità, che si ripetono a brevi intervalli; succedono quasi immediatamente, salivazione, dispnea, itterizia ed uno stato di marcata depressione, caratterizzato, da ricorrenti lipotimie. In generale questi fenomeni avvengono in modo istantaneo, a talchè la invasione può qualificarsi *fulminea*.

Non di rado però questo stato è preceduto da una agitazione, che il paziente non sà precisare, la cui durata oscilla fra pochi minuti ad una mezz'ora.

La durata di questo parossismo febbrile è varia; essa è relativa alla intensità della febbre, la quale svolgesi più o meno grave in ragione dell'azione che spiega la chinina; nel maggior numero dei

casi dopo 12 a 24 ore, raramente di più, termina per defervescenza brusca o graduata e con essa tutti i fenomeni che l'accompagnano, eccetto l'itterizia che potrà persistere per alcuni giorni ancora. Tal'è nel suo insieme la forma clinica speciale di questo singolare avvelenamento, ed ecco quanto di particolare presenta ciascun fenomeno studiato isolatamente.

Generalmente il primo fenomeno a manifestarsi, dietro l'azione tumultuaria e grave della chinina, è il *tremore*, *tremore convulsivo* più o meno intenso, di durata variabile, coincidente con notevole abbassamento della temperatura esterna, paragonabile nei casi gravi presso a poco al primo stadio della febbre malarica *algida*: sono sensibili in questo primo stadio il pallore del viso, il sudore freddo, il vomito, il senso di calore interno, il peso doloroso ai lombi, lo spavento di morte, l'avversione per la chinina.

Il *vomito* fra tutti i sintomi prevale ed accompagna il corso del parossismo. Esso è imperioso, e si ripete, sia spontaneamente, sia colla ingestione di bevande o per i bruschi movimenti del paziente che si succedono involontariamente, durante lo stato di agitazione da cui è preso. Le materie vomitate sono costituite in gran parte di bile. La durata di questo fenomeno è indeterminata, non si dilegua facilmente, ma in generale si accompagna colla febbre, in rari casi, specie nei soggetti nevropatici, potrà prolungarsi per più giorni, come ebbi ad osservare in persona di una Signora Veneziana, come consulente, insieme al suo medico curante Dott. Francesco Marchesi. In generale la durata del vomito oscilla da 3 a 36 ore secondo il grado d'intensità dello intossicamento.

Fin qui nulla vi ha di particolare, potendo essere questi fenomeni comuni a molte malattie acute ed alle malariche specialmente; ma i fenomeni che per la loro costanza ed uniformità danno a questa *intossicazione* una *forma clinica speciale* sono la *emoglobinuria* e la *itterizia*.

Il primo di questi due fenomeni ha la maggiore importanza. L'ammalato, durante il tremore, o come ordinariamente accade, appena cessato, è necessitato ad urinare ed emette abbondante liquido sanguinolento, di quantità e qualità variabile secondo la intensità del caso. Il sangue è misto all'urina, non si rappiglia mai a grumi, la sua quantità varia in ragion diretta dell'azione tossica più o meno

intensa, che spiega la chinina, ciò che è ordinariamente subordinato al numero delle intossicazioni, all'intervallo tra una intossicazione e l'altra e talvolta alla qualità del preparato o alla via d'introduzione, mentre la quantità non influisce per nulla, come farò conoscere in seguito. La durata della ematuria oscilla da 6 a 24 ore e nei casi gravi si prolunga di più. Quando vi è febbre si accompagna ordinariamente con essa e finisce prima della defervescenza febbrile; però non è possibile fissare una legge uguale per tutti i casi, essendo tutto relativo alla intensità della intossicazione. In generale potrà ritenersi che la presenza dell'emoglobina nelle urine decresce gradatamente e finisce con la eliminazione completa della chinina; le urine dal color rosso bruno, passano al roseo sino a confondersi colla colorazione dell'urofeina ed uroxantina.

Alla ematuria si associa un altro fenomeno di non minor importanza, qual'è la *itterizia*. Gli infermi da me osservati si sono mostrati tutti itterici, eccettuati i casi, in cui la intossicazione è rappresentata dalla sola ematuria. La itterizia si manifesta appena cessato lo stato convulsivo e quasi contemporaneamente o poco dopo lo sviluppo della febbre; essa una volta manifestatasi non si dilegua rapidamente, ma neppure è di lunga durata; se non vi saranno ulteriori parosismi tossici, scompare infra cinque giorni, ma quando i parosismi si ripetono successivamente ed a brevi intervalli sotto la medesima causa, potrà prolungarsi, ma sempre breve in rapporto all'ultimo attacco.

La febbre nel suo grado d'intensità in generale siegue la gravità dell'intossicazione; l'innalzamento della temperatura è rapido, segna da 39,5 a 42: termina per defervescenza brusca fra 12 a 48 ore o per graduata defervescenza.

Ad onta questi gravi effetti, se la dose della chinina è stata sufficiente a poter troncare la febbre malarica, questa non si manifesterà più; non ci resta che curare le gravi conseguenze prodotte dalla sofferta intossicazione chinica; trattandosi però di una piccola dose succede sempre al parosismo chinico il ritorno della febbre malarica, nella sua forma semplice e talvolta di minore intensità. Si accompagnano col parosismo febbrile chinico il peso doloroso ai lombi, la dispnea, i vaniloqui, la diarrea siero-biliosa, il timore di morte.



Compendiando i precedenti fenomeni si viene alla conclusione che il *tremore convulsivo*, il *vomito*, la *ematuria*, la *itterizia*, rappresentano la *forma sintomatica* prevalente della febbre da *intossicazione chinica*; però la costanza e la loro manifestazione variano secondo il grado d'intensità dell'intossicamento.

Nei casi miti osservasi la sola ematuria; in quelli di media intensità esistono tutti, ma il loro sviluppo è successivo; non avvenendo così nei casi gravi ove la loro manifestazione è istantanea e contemporanea al periodo convulsivo.

Riassumendo i fenomeni principali di un parosismo febbrile di intossicazione chinica in corrispondenza ai diversi stadi; troviamo, che, nel primo stadio (stadio convulsivo) prevalgono le lipotimie, le minacce alla sincope, la dispnea, il languore epigastrico, il peso doloroso ai lombi, l'abbassamento della temperatura esterna, il polso piccolo e celere, la cianosi e il sudore freddo; mentre nel secondo (stadio di reazione) sono prevalenti la elevazione della temperatura, la prostrazione delle forze, il vomito, la ematuria, la itterizia e il delirio.

Di siffatta *intossicazione colla chinina*, gl'infermi restano prostrati, pallidi, non dissimili da coloro che hanno sofferto gravi emorragie, presentando nei casi gravi l'aspetto quasi cadaverico.

Desistendo dalla chinina gli accessi di febbre ittero-ematurica non si ripetono e l'infermo riacquista la sanità, dopo lunga e talvolta penosa convalescenza, pronti però a ripetersi sicuramente tutte le volte che si ritornerà a somministrarla. I parosismi consecutivi saranno sempre più gravi e diverranno letali continuando senza interruzione la somministrazione della medesima, la febbre allora acquista un grado d'ipertermia considerevole, la ematuria si fa abbondante, la faccia impallidisce rapidamente, la pelle si sopraccarica d'itterizia, l'occhio si opaca, la pupilla si dilata, il vomito si fa imperioso e di materie biliuose abbondanti, la sete vivissima, i sensi si offuscano, succedono i fenomeni d'iperideazione e movimenti convulsivi che si alternano col sonno; la fame dell'ossigeno si esprime in tutta la sua potenza con forte dispnea, lo stato angoscioso si aggrava, la pelle si copre di sudore freddo, la temperatura esterna si abbassa, il polso si fa piccolo e precipitato, l'impulso del cuore debole, l'infermo cade rapidamente nel collasso e la morte per paralisi cardiaca pone fine alle sue sofferenze (osserv. I e XIII).

In qualche caso raro può aversi un andamento più lento : succede come fenomeno prevalente alla ematuria l'anuria alla quale fa seguito la morte per intossicazione uremica. (\*)

Una forma morbosa così distinta e sempre identica, ha potuto per lo passato essere confusa con la febbre malarica ittero-ematurica; ma se una volta veniva così spesso disconosciuta, non può sfuggire adesso ad uno spirito prevenuto, essendo ben distinto l'andamento e diversi essendo i rapporti di causalità delle due forme morbose.

È stato da noi clinicamente costatato dopo una serie di esperimenti, che la chinina, in questi casi, spiega un'azione analoga ad un agente pirogenetico appena viene introdotto nel circolo sanguigno provocando un accesso di febbre più o meno intensa con tutte le conseguenze di una grave intossicazione sanguigna ( dissoluzione del sangue, paralisi vaso-motoria ecc. ) paragonabile ad un accesso di febbre perniciosa malarica la più micidiale che lancia rapidamente l'organismo nel *collasso*. È un accesso febbrile adunque che si svolge indipendentemente dall'elemento malarico, che sta invece in nesso genetico con la chinina, si sviluppa appena la stessa si mette in circolazione, cessa quando si è completamente eliminata, e costituisce a mio avviso la forma clinica *prototipa* di questa speciale *intossicazione*.

Se questi fenomeni e tutti gli altri che si svolgono durante il parosismo febbrile si considerano dal lato patogenetico, credo che si possa venire alla conclusione che la chinina in questi casi speciali deve spiegare ancora un'azione paralizzante sul sistema nervoso vaso-motore.

## V.

### I. Osservazione

#### *Febbre intermittente perniciosa—Intossicazione chinica—Morte.*

Nel Dicembre del 1860. presentavasi alla mia osservazione certo Osservazioni  
cliniche. Fr. Puglisi da Randazzo, di anni 22, alunno in Architettura, per chiedere consiglio sulla sua mal ferma salute per le febbri malariche sofferte. Riferivami di avere avuto la prima febbre nell'agosto del medesimo anno, della quale guariva completamente colla Chinina.

---

(\*) Vedi pag. XI della Prefazione.

Trascorso un mese si ebbe una prima recidiva; per consiglio del suo medico prese un grammo di chinino, ma gli effetti non corrisposero favorevolmente come per l'avanti, perchè dopo alcune ore Puglisi veniva assalito da tremore convulsivo, febbre alta, vomito, ematuria ed itterizia.

La comparsa di quei fenomeni nuovi non esistenti nelle prime febbri e lo svolgimento del parosismo con anticipazione, fecero dubitare al Medico trattarsi di un accesso febbrile d'indole perniciosa per cui ordinava che si fossero somministrate nella remissione maggiori dosi, preferendo la via rettale non prestandosi la via dello stomaco per le persistenti vomitazioni. Ma il risultato fu identico al precedente e con maggiore intensità.

In presenza di questo secondo attacco il medico credette prudenza sottostare all'osservazione, molto più che aveva esaurito dosi sufficienti di chinina; questa seconda febbre frattanto non rimise come la prima in 18 ore, ma si prolungò per alcuni giorni, e finì per lenta e graduata defervescenza, senza il soccorso di alcun farmaco.

La narrazione di questi fatti quantunque privi di dettagli, richiamò la mia attenzione per la coincidenza avvenuta tra il farmaco ed una nuova serie di sintomi estranei al parosismo malarico.

Il Puglisi di statura e di costituzione scheletrica regolare, presentavasi molto estenuato, anemico con colorazione leggermente itterica dell'albuginea ma senza febbre.

Si lagnava di mancanza di forze e di penosa digestione.

Passato all'esame obbiettivo constatava tumore splenico, soffio dolce al primo tempo e soffio continuo ai grossi vasi del collo: del resto nessuno altro fenomeno che poteva richiamare l'attenzione del Medico. Consigliai rimanere in Catania per passarvi l'inverno, prescrissi una medicazione corroborante, ed una alimentazione sostanziale.

Ma il P. quantunque esecutore esatto della prescrizione fattagli, pure incorse dopo un mese circa in una prima recidiva.

Invitato per visitarlo lo trovai affetto di una febbre di mite intensità, e scompagnata da fenomeni ittero-ematurici. Attesa la mitezza della febbre volli tentare il decotto di China Calisaja, il quale fu tollerato senza alcun inconveniente; ma la febbre, dopo una lunga intermissione di circa 12 ore, ricompariva per intensità e per forma

identica alla prima. Fu il caso allora di ripetere lo stesso decotto di China, e questa volta i risultati furono assai diversi.

Trascorse cinque ore, da che avea preso la decozione, apparve un nuovo accesso di febbre non più semplice come il precedente, ma accompagnato da fenomeni nuovi: tremore, vomito di bile, ematuria, itterizia, peso ai lombi, polso piccolo e frequente, angoscia precordiale; fenomeni però al dire del paziente d'intensità minore di quelli sofferti in seguito al Chinino (frizioni secche sulle estremità, senapismi, pozione cordiale durante il primo stadio ed appena mostravasi la reazione, ghiaccio, limonea d'acido idroclorico, oppio ecc....). La febbre si prolungò per 18 ore e finiva per graduata defervescenza. Si sottomise all'uso del liquore arsenicale e della salicina. Dopo circa 15 giorni, non ancora rimesso nelle forze, veniva preso di altra recidiva, la quale mostrandosi con febbre più intensa della precedente e forte cefalalgia, non esitai, ad onta le opposizioni del paziente, di ricorrere al Chinino preferendo la via del retto, nella dose di un grammo e mezzo di bisolfato. Trascorse però 4 ore si manifestò il tremore, la febbre accompagnata da vomito, orine sanguinolenti, itterizia, ecc.

L'infermo rimase abbastanza abbattuto nelle forze, depresso, anemico, scoraggiato.

In presenza di siffatti fenomeni, ripetuti costantemente dopo i chinacei, e temendo con ragione le possibilità di qualche serio accidente, desistei dei preparati di chinina, e credei opportuno prescrivere il liquore arsenicale e la salicina ad alte dosi. Da questa medicazione il P. ottenne serii compensi; riprese quasi il suo colore naturale, la sua nutrizione e le sue forze.

Dopo due mesi quasi di completa sanità il 21 aprile alle 11 a. m. veniva affetto d'altro parossismo febbrile preceduto da forte freddo ed accompagnato da vomito. Verso le 10 p. m. la febbre cadeva in defervescenza con profuso sudore, ripetendosi il giorno susseguente alla medesima ora, con i medesimi caratteri. Alle 5 p. m. mi portai in sua casa, e trovai il paziente con febbre alta, cefalalgia ed estrema agitazione; non vi era ematuria nè itterizia, nè altro fenomeno per parte degli altri apparecchi, ma lo stato di abbattimento in cui era caduto, rivelava l'indole pressochè perniciosa di questo parossismo e quindi il bisogno di ricorrere agli opportuni rimedi.

Frattanto i risultati ottenuti colla chinina nei precedenti attacchi, dei quali non sapea rendermi esatto conto, erano ben altre ragioni per farmi astenere di somministrarla. In tale stato di cose stimai prudenza, appena cominciava la defervescenza (alle 9 p. m.) preferire alte dosi di salicina; ma da questa non si ottenne nessun vantaggio, che anzi non fu per nulla tollerata: eccitò maggiormente il vomito e la pena all'epigastrio. La notte la passò agitato; egli trovava solamente un po' di sollievo colle abluzioni fredde sull'addome e colla neve e limonee internamente. La mattina del 23 la febbre era largamente rimessa e l'infermo alquanto tranquillo; però quasi alla medesima ora del giorno precedente veniva colpito da un terzo parosismo ancor più grave scompagnato sempre da ematuria e da itterizia. In tale stato di cose credei indispensabile ritentare i preparati di Chinina; preferii l'Antimoniato di Chinina (ancor non usato dal paziente) e ne prescrissi 40 centigrammi in 4 dosi uguali da darne una ogni due ore, non già per ottenere compensi definitivi, ma per esplorarne la tolleranza; eppure anche questo tentativo non rispose favorevolmente.

Appena il parosismo cominciava a rimettere, alle ore 10 p. m. si somministrò la prima dose; trascorse non ancora due ore, il paziente fu preso da forte tremore convulsivo con vomito di bile abbondante ed abbassamento di temperatura e poscia febbre alta, diarrea, ematuria, dolore ai lombi, pena epigastrica, itterizia, timore di morte, avversione per la chinina (abluzioni fredde, neve all'interno, clisteri laudanati, pozione coll'etere).

Ben si rileva come questo parosismo, distinto per caratteri dal malarico, avveniva in ore diverse e precisamente quando quest'ultimo cominciava a rimettere (ore 12 di notte). La mattina del 24 il paziente mostravasi relativamente un po' calmo, ma molto prostrato; la febbre continuava in grado minore, il vomito più lontano, le urine meno cariche di emoglobina.

Il caso era abbastanza grave, per me nuovo, nè volli assumere tutta la responsabilità, essendo all'inizio della carriera professionale. Chiesi un consulto, ed intervenne il Prof. Michelangelo Bonaccorsi. Subbentrava già con anticipo il giorno 25 verso le ore pom. il 4° parosismo, mostrandosi con maggiore intensità; le urine invece riacquistavano il loro colore normale, la tinta itterica rimaneva.

Il Prof. Bonaccorsi intesa la storia dei fatti, comprese al par di me la difficoltà del caso; però nella sicurezza che la sopravvenienza di un altro parossismo sarebbe stato di gravi conseguenze, senza abbandonare l'uso del ghiaccio e delle abluzioni fredde si prescrisse la salicina ad alta dose ed un clistere con 50 centigrammi di Bisolfato di Chinina appena la febbre segnava il principio della remissione. Alle ore 6 a. m. del 26 fu fatto il clistere, ma dopo due ore sopraggiungeva il solito tremore con impulsi frequenti al vomito, ricomparve l'ematuria, la pelle si sopracaricò di bile, il polso si fece piccolo e frequente, la temperatura si elevò rapidamente, associaronsi vaniloquii, angoscia precordiale, dispnea; l'infermo cadde in collasso, fu preso da ricorrenti lipotimie, i sensi gli si offuscarono e la sera dello stesso giorno la paralisi cardiaca chiudeva la scena. (6)

Quantunque dall'istoria riferitami dal medesimo paziente e da quanto era stato da me constatato sul medesimo, risultava una incompatibilità per la Chinina, assolutamente nuova per me, e pur addebitando alla stessa la maggior colpa in questa ultima fase, non sapea rendermi ragione, come una piccola dose potea essere la causa di gravi accidenti; ma l'osservazione posteriore ci diede l'agio di constatare meglio i fatti e giudicarli sopra basi assai più solide. Dimostrerò in seguito come le piccole dosi possono ugualmente provocare simili accidenti quando vengono somministrate a brevi intervalli.

Una osservazione così importante fu per me immensamente istruttiva; nè volli renderla di pubblica ragione se non prima fosse stata convalidata d'altri fatti analoghi.

Non era facile rendere ragione dei molti quesiti clinici e terapeutici, che risultavano dalla coincidenza di una serie di fenomeni di seguito alla medicazione chinacea ed alla causa malarica; ciò potea essere possibile dopo un certo numero di fatti analoghi, come del resto fu da me a sufficienza dimostrato, e che oggi confermo in questa seconda memoria con un numero maggiore di fatti clinici e sperimentali, i quali sono abbastanza chiari per l'uniformità clinica che presentano, in modo che mi hanno apprestato l'opportunità, di studiarne gli effetti speciali e le circostanze che influiscono, o meglio, che favoriscono questa micidiale azione della chinina.

## II. Osservazione

### *Febbre intermittente quotidiana—Intossicazione Chinica — Guarigione.*

Il 24 giugno del 1869, fui invitato per visitare il signor F. Maria Bella da Catania; egli dimorava da più tempo in luoghi paludosi in qualità di amministratore, ove contrasse la febbre malarica.

Le ostinate recidive ad onta l'uso continuato della chinina, che del resto tollerava bene, l'obbligarono abbandonare quel luogo e restituirsì in Catania.

Il F. tutt'ora vivente e di ottima salute, aveva allora 30 anni circa ed era di costituzione gracile, e di colore piuttosto terreo, un po' emaciato ed abbattuto di forze; nel suo insieme presentava lo aspetto della Cachessia Malarica. Dopo alcuni giorni del suo arrivo fu preso dalla solita recidiva per la quale invocava il mio aiuto. Lo visitavo alle ore 8 p. m. e l'accesso febbrile era quasi completamente caduto. L'aspetto del paziente mostrava le sue vecchie sofferenze; osservato l'addome trovai un tumore splenico, che sorpassava la linea ascellare anteriore per quasi 6 centimetri e per 10 il bordo delle costole spurie; il fegato nei suoi limiti normali, il tubo digestivo in condizioni funzionali buone; agli organi toracici nessun interesse organico. Mi limitai all'osservazione non essendovi indicazione d'urgenza.

Alle 11 a. m. del giorno seguente, 25, ricorreva il solito parosismo febbrile, il quale esordì con freddo; la febbre non era molto alta, segnava nel suo *fastigium* 39 °C, accompagnata da cefalalgia, tendenza a vomito, senso di rottura generale; mancava d'altri fenomeni speciali, non vi era ematuria, nè itterizia, nè dolori ai lombi. Alle 7 p. m. cominciava la defervescenza con sudore, come era stato appunto per l'avanti. Non essendovi per parte degli organi addominali e toracici nessuna contraindicazione, ed avendo già constatato un parosismo febbrile completo nei suoi stadi, il quale corrispondeva ai precedenti, giusto le relazioni del paziente, che perciò trattavasi di una febbre quotidiana malarica semplice, prescrissi un grammo e mezzo di Bisolfato di Chinino in sei dosi, da prenderne una ogni ora.

Alle 8 p. m. prendeva la prima, ma verso le 11 p. m. circa, dopo aver preso la quarta, fu inaspettatamente preso da tremore convulsivo, abbassamento della temperatura, depressione della circolazione, vomiti biliosi, diarrea, orine sanguinolenti. Quando visitai il paziente erano trascorse 6 ore dall'invasione di questo accesso; lo trovai con febbre alta, abbattuto, comatoso, molestato da ripetuti vomiti di bile abbondante; orinava frequentemente, emettendo sufficiente quantità di orina sanguinolenta, onde i parenti furono sollecitati farmela osservare. Egli lagnavasi d'immensa agitazione e di peso doloroso ai lombi (abluzioni fredde, neve internamente, frizioni con linimento ammoniacale lungo la spina, limonea tannica).

Il giorno 26 mattina i fenomeni precedenti persistevano, ma di minore intensità; colpivami però il colorito intensamente itterico dell'infermo; la temperatura mantenevasi a 40,03.

Devesi notare come questo parosismo avveniva in un'ora diversa dal precedente; differiva ancora nella forma sintomatica: invece del freddo, si aveva un forte tremore convulsivo, alle orine ordinarie succedevano orine sanguinolenti, al vomito raro, un vomito frequente, alla coprostasi la diarrea e finalmente una febbre con temperatura assai più elevata ed itterizia.

La mattina del 27 era quasi apirettico, le orine cariche di pigmenti biliari, il vomito cessato (si continuò la medesima medicazione, associandovi una pozione cordiale).

Il paziente era tranquillo, ma abbattuto di forze; temp. 37°, polso 80. La febbre pertanto non ricomparve più, nè nella sua forma primitiva di quotidiana semplice, nè nella forma ittero-ematurica; la itterizia dopo alquanti giorni si dileguò, restando il paziente di un colore terreo, denutrito, vertiginoso, come un infermo che ha sofferto gravi emorragie. Sottomesso all'uso del liquore arsenicale e ad una medicazione corroborante poté riacquistare la sanità dopo alquanti mesi.

Per meglio costatare la qualità delle urine emesse in quest'ultimo accesso ittero-ematurico, le rimisi nel Laboratorio di Chimica del Prof. Silvestri, dal quale esaminate accuratamente, si otteneva il seguente risultato.

« Quell'orina ha presso a poco la composizione chimica del-



l'orina di un uomo sano; però l'albumina vi si trova in quantità abbondante.

Trattata col liquore di Baresvill, non dà la minima traccia del precipitato rameico (esclusa la presenza dello zucchero).

Il deposito che lasciava l'orina separata per filtrazione, osservato al microscopio, lasciava vedere:

1. Abbondanti cristalli di urati di ammoniaca.
2. Qualche frantume lacerato di epitelio a cellule grandi.
3. Molti globuli sanguigni per lo più rotti.
4. Materie grasse e verdi della bile. »

PROF. O. SILVESTRI

Si deve notare in questa osservazione, che dopo la somministrazione del Chinino, cessata la febbre ittero-ematurica, la febbre malarica non si ripeté; pare che la dose (un grammo di chinino) fu sufficiente a prevenirne il ritorno.

Il T. M. B. per due anni non soffrì ulteriore febbre e godeva lodevole salute; quando, obbligato nuovamente di recarsi in luoghi malarici, subì altra infezione, la quale manifestavasi con febbre a tipo di terzana doppia di forma semplice. Si manteneva l'antico tumore splenico, ma non si rilevava all'esame obbiettivo alcuno interesse negli altri organi. Esaminate le urine si trovarono cariche di urati. Dopo aver constatato più accessi di febbre malarica semplice coll'andamento indicato, prescrissi la chinina da somministrarla al solito, appena cominciava la defervescenza, e scelsi l'idrocianato ferroso di chinina alla modica dose di mezzo grammo, in due prese, coll'intervallo di due ore, senza trascurare di sorvegliarne gli effetti.

Manifestatosi il sudore, che segnava già il principio della defervescenza febbrile, si consumava la dose prescritta; ma dopo un'ora circa mostravasi una febbre non più colla forma di una febbre semplice, ma sotto l'aspetto di una febbre ittero-ematurica. Esordì con tremore convulsivo e durante questo, era notevole l'abbassamento della temperatura esterna, la depressione della circolazione con polso piccolo e frequente, l'angoscia precordiale, il vomito di bile frequente, la dispnea, la cianosi agli estremi. Si usarono, per combattere questo stato quasi semiasfittico, frizioni con sostanze eccitanti e enapismi, e dopo circa un'ora seguiva una febbre a temperatura

elevata (41. c.) associata a peso doloroso ai lombi, orine sanguinolenti, itterizia, diarrea (abluzioni fredde, bevande ghiacciate, limonea tannica).

La febbre si prolungò per circa 36 ore e finiva per graduata defervescenza; le orine si resero al normale, eccetto degli elementi biliari, per la itterizia ancora persistente. Però, tanto per prevenire un possibile ritorno, come per rimettere il paziente da quello stato anemico in cui era caduto, lo sottomisi al liquore arsenicale di Fowler e ad altri rimedi tonici, in seguito ai quali la febbre non ricomparve.

Al 1875, senza causa nota, contrasse una febbre mite, remittente, di forma indeterminata. In questa congiuntura, per sua propria volontà, volle provare la chinina e prese infatti 10 centigrammi di solfato di chinina che tollerò bene. In seguito, ma a periodi lontani, ripeté la medesima dose, sino a consumarne un grammo e mezzo in un mese, ciò più per curiosità che per bisogno.

Si noti, che il T. M. B. quando soffrì quest'ultima febbre, da circa 4 anni non era stato più in luoghi malarici, e trovavasi ricostituito nella salute.

### III. Osservazione

#### *Febbre intermittente semplice—Intossicazione chinica—Guarigione.*

Il Signor F. Bruno da Catania di anni 36, per avere frequentato per molti anni luoghi malarici, aveva riportato diversi accessi di febbre, ora semplice, ora di perniciosa comitata. Ricorreva in siffatte occasioni al Chinino, dal quale ricavava i relativi compensi terapeutici, sempre con grande vantaggio; e però dopo ripetute recidive, questo salutare compenso venne meno. Fu necessità abbandonare quei luoghi malsani e restituirsì in Catania nel Settembre del 1873. Fui invitato per visitarlo.

Egli, quantunque di costituzione scheletrica piuttosto robusta, pure per le ripetute infezioni, era divenuto emaciato, di colore terreo, abbattuto nel morale, depresso nelle forze. La milza era abbastanza ingrossata da sorpassare il bordo delle costole spurie; nel resto degli organi addominali e toracici niente di anormale, eccetto di un catarro bronchiale. Le masse muscolari erano denutrite e floscie, la

pelle si sollevava a grandi pliche, le urine di composizione normale. Aveva febbre che ricorreva tutti i giorni nelle ore meridiane, la quale esordiva con brivido e dopo 8 a 10 ore di corso, terminava con sudore più o meno marcato. Consigliai il Chinino, ma il paziente non volle assolutamente aderire, perchè da qualche tempo ne aveva riportato gravi conseguenze, per il manifestarsi di una febbre più intensa, accompagnata ad urine nere e ad itterizia.

La narrazione di questi fatti accrebbe in me l'interesse, e quindi proposi come nuovo preparato, non usato dallo stesso, il Valerianato di Chinina.

Il paziente fiducioso nelle mie prescrizione, la mattina del giorno susseguente, durante l'intermissione, circa otto ore prima di accedere il solito parossismo, alle 4 a. m. del 20 settembre, consumava 60 centigrammi del sudetto preparato (div. in 3 dosi, una l'ora).

Nelle ore p. m. dello stesso giorno rivedeva il paziente. Fui impressionato del suo colore, che trovai completamente itterico; stava a letto con febbre elevata, prostrazione di forze, avea tendenza al vomito e con sguardo quasi di rimprovero mi accennava di osservare le sue urine che erano sanguinolenti.

Soggiungeva: non appena stava per prendere la terza dose fui preso da forte tremore convulsivo, dolori ai lombi, diarrea, orine sanguinolenti, e queste mie sofferenze sono perfettamente identiche a quelle sofferte altre volte dopo la Chinina.

Dopo circa 12 ore di corso, la febbre intermetteva gradatamente e con essa tutti i sintomi che l'accompagnavano; ma trascorsi due giorni ripetevasi senza causa apprezzabile, scompagnata da ematuria ed itterizia. In questa ricomparsa si rivelava la febbre malarica nella sua semplicità, e di un grado inferiore alla precedente.

Lo sottomisi allora alla cura dei soliti rimedi: liquore arsenicale, salicina ed eucaliptus e dopo circa un mese la febbre lo lasciava.

Frequentando in seguito, come al solito, luoghi malarici, e non essendo completamente guarito dell'anemia, nel corso dell'anno 1875 contrasse nuovamente la febbre. Ma oramai conscio delle gravi sofferenze avute in seguito alla Chinina, si avvalse senza consiglio del Medico della Salicina e dell'Eucaliptus. La febbre non cedea facil-

mente a questi rimedi, e la famiglia, premurosa di vederlo guarito mescolava, ad insaputa del paziente, col succo espresso di scarola, che usava ogni mattina, 10 centigrammi di Chinina. Il caso però volle, che dopo due ore dalla somministrazione di questa minima dose, si manifestassero quei fenomeni oramai abbastanza noti al paziente, provocati dalla Chinina, che quantunque miti, non tralasciarono di far cadere il paziente in uno stato di grande prostrazione, da cui rimettevasi dopo un lungo soggiorno in Catania ed una medicazione ricostituente.

#### IV. Osservazione

*Febbre intermittente quotidiana semplice—Intossicazione chinica  
Guarigione.*

Il 14 Ottobre del 1867 recavami in Vizzini invitato dal Cav. Caffarelli, per visitare il di lui figlio maggiore Sig. Cav. Gioachino, affetto da ostinata febbre palustre a tipo quotidiano sin da 24 giorni. Egli l'avea contratta in una sua villa dominata d'aria malsana.

Il suo medico, Dott. Giovanni Cannizzaro, constatata la natura della febbre, ordinava un grammo di Solfato di Chinina in quattro prese; ma non ancora era esaurita la dose prescritta, succedeva una febbre assai più intensa, diversa dalle precedenti nella forma sintomatica. Le prime erano costituite dal solo parosismo febbrile, che ricorrevano quotidianamente nelle ore meridiane, mentre quest'ultima, che seguì la somministrazione del Chinino, avvenne in ore diverse; fu preceduta da tremore colvulsivo, abbassamento di temperatura, dolori ai lombi, diarrea, ematuria, prostrazione di forze; essa si prolungò per 24 ore e terminò per graduata defervescenza.

Dopo quattro giorni di apiressia, ricompariva un nuovo parosismo febbrile, di forma e tipo analogo alle prime febbri malariche. Trascorsi alcuni giorni di osservazione, il Medico volle ritentare il Chinino, ma con molta circospezione, essendo già istruito degli effetti precedenti. Fra i sali preferì il Citrato alla dose di mezzo grammo in due prese; e però, trascorse due ore dalla prima dose, succedeva la medesima sindrome di fenomeni, che seguì la prima somministrazione. Durò 24 ore; seguì un periodo di 6 giorni di apiressia e

dopo ricomparve ancora una volta la febbre malarica, nella sua primitiva forma di semplice quotidiana. L'inaspettato successo ottenuto per due volte colla chinina e la triste esperienza di altri casi simili, di cui non aveva saputo rendersi ragione, fecero desistere il Cannizzaro di ripetere lo stesso rimedio e richiese altro consiglio. Furono allora consultati per telegramma alcuni professori di Napoli, i quali furono di parere usare la chinina per frizione alla dose di tre grammi, preferendo per la via interna la salicina ad alte dosi, e il solfato di quassina. Questa medicazione sostenuta per alcuni giorni non spiegò alcuna efficacia, la febbre ricorreva tutti i giorni a forma parosistica ma di grado mite. Fu allora, dopo il 14.<sup>mo</sup> giorno di malattia, che si chiedeva il mio consiglio.

Il paziente, in età circa di trenta anni, era di costituzione debole, di poco sviluppo muscolare, di aspetto assai deteriorato, anemico e con tinta sub-itterica. La milza era enormemente ipertrofizzata da giungere in basso fino a metà dell'addome, ed in alto fino alla quarta costola, di talchè il cuore veniva spostato in sopra. La superficie di essa mostravasi uguale, resistente, e sotto una forte pressione non suscitavasi dolore; gli altri organi tutti in perfetto stato.

L'infermo faceva presente, che all'età di 15 anni, avendo preso la chinina, perchè affetto da febbre malarica, ebbe a soffrire le medesime conseguenze.

Fu in pericolo di vita per l'ostinatezza del suo medico curante, il quale riteneva i fenomeni ittero-ematurici successi alla chinina come espressione di perniciosità, anzichè come effetto del preparato. I parenti contrarii allo avviso di quel professore, non vollero ripetere per la terza volta il farmaco, ed il paziente guariva senza altri rimedi.

Adunque era successo al Caffarelli un fatto analogo, onde era giustificabile la ripugnanza che mostrava per i preparati di chinina. Ma trovandosi molto estenuato nelle forze per la persistenza della febbre, consigliai di fare un tentativo coll'estratto secco di china non ancora usato dallo stesso; ne prescrissi 3 grammi in 12 prese da darne una l'ora.

Con mia sorpresa, dopo 7 ore dalla prima dose, assistei allo svolgimento di un parosismo con tutto il treno dei fenomeni descritti: tremore, ematuria, itterizia, ecc.

Convinto del fatto consigliai recarsi in Catania, ove col beneficio dell'aria, di una buona igiene ed una medicazione arsenicale e corroborante, guariva dopo un certo tempo dalla stessa anemia pronunziata.

È importante ancora notare, che una sorella del paziente riportava dall'uso della Chinina i medesimi accidenti.

## V. Osservazione

*Febbre intermittente semplice a tipo anomalo—Intossicazione Chinica—  
Guarigione.*

Salvatore Giuffrida frequentava sin dalla tenera età luoghi paludosi, ove era obbligato spesso dimorare lungamente. Nella està del 1867, in età di 17 anni, si manifestò in lui per la prima volta la febbre malarica, la quale fu curata con esito felicissimo colla Chinina.

Dopo alcuni giorni recidivava, ma questa volta la febbre si prolungò per 10 mesi, ripetendosi ad intervalli irregolari, adonta l'uso dei diversi preparati di Chinina, che d'altronde tollerava bene: forse la vita disordinata del paziente contribuiva al ritorno della febbre.

Nell'autunno del 1868, dopo un corso così lungo, i preparati di Chinina non furono più tollerati, ed invece provocarono febbre con fenomeni ittero-ematurici.

Il Dott. Vincenzo Marcellino medico curante, fu impressionato dall'apparizione di quei fenomeni e soprattutto dallo sviluppo di una febbre in un'ora diversa dal solito, e non più di forma semplice, ma di una febbre comitata a forma ittero-ematurica. Si credè autorizzato allora dare una dose più alta di chinina, ritenendo che la febbre avesse assunto un carattere pernicioso; ma tosto dovette ricredersi del suo concetto, quando vide ricomparire con intensità maggiore il medesimo parossismo febbrile ittero-ematurico, non appena il paziente avea finito di prendere la dose prescritta. Sospesa ogni altra somministrazione guariva di questo parossismo.

Dopo alquanti giorni di apiressia, ricompariva la solita febbre nella sua semplicità, si sospese il Chinino, sottomettendo il paziente

ad una medicazione ricostituente; e si consigliò di recarsi nelle regioni salubri dell'Etna, ove guariva della febbre e migliorava alquanto del suo stato anemico. Visse bene per tre anni consecutivi, quando costretto ritornare in luoghi malsani, contrasse nuova febbre malarica semplice. Riprendendo in questa occasione la Chinina, fu obbligato abbandonarla, perchè ebbe sempre a lamentare i medesimi effetti tossici.

Per consiglio del suo Medico confidò allora sui medesimi rimedi che gli avevano reso immenso beneficio.

Alla fine del 1871 altra febbre assaliva il Giuffrida, ed essendo già morto il Dott. Marcellino, invitavano il Dott. Musumeci, al quale fecero presente tutto quanto era accaduto nelle febbri malariche sofferte colla medicazione chinacea. Questi però non prestando fede alla narrazione di quei fatti, prescriveva gr. 1, 50 di Chinina, ma dovette constatare come, non appena l'infermo finiva di prendere la dose prescritta, sviluppavasi una febbre preceduta da forte tremore e colle apparenze della febbre ittero-ematurica.

Convinto allora, per propria osservazione, rimise la cura nei mezzi ricostituenti e nel solito cambiamento di clima.

Nell'autunno del 1874 e sempre sotto la influenza di nuova infezione, contrasse altra febbre a tipo di doppia terzana. Siccome erano trascorsi tre anni dall'ultima infezione ed il paziente trovavasi in migliore condizione, il Dott. Musumeci volle ritentare la chinina (preferendo l'idrocianato ferroso di chinina), ma come era accaduto pel passato, anche questa volta si ebbe un accesso di febbre ittero-ematurica e più intenso dei precedenti, che assunse una forma adinamica e si prolungò per 48 ore.

Dopo qualche giorno di apiressia, ricomparve la solita recidiva nella sua forma semplice ed a tipo quartano. L'infermo era abbastanza deteriorato ed i parenti dubitavano molto della sua mal ferma salute; proposero al Medico di usare una massa pillolare preparata da un farmacista, nella quale non faceva parte la chinina, giustamente le assicurazioni dello stesso.

Ma il fatto fu contrario, essendosi manifestato dopo la seconda pillola il solito effetto ittero-ematurico, in seguito al quale si poté avere la conoscenza esatta, che in quel rimedio fosse contenuta anche la chinina.

In tale stato fui invitato per consulto. Trovai un giovane a 23 anni, di media costituzione, anemico, con tinta sub-itterica ed esaurimento di forze.

Intesa la esposta narrazione, consigliai l'aria del bosco, il liquore arsenicale, la salicina, l'eucaliptus e dopo un periodo lungo di cura, guariva completamente. Intanto, siccome erano trascorsi due giorni dal sofferto parossismo ittero-ematurico e trovandosi l'ammalato senza febbre, volli fare un esame attento dei diversi apparecchi.

L'esame fisico e funzionale della cavità toracica e dell'addome, ad esclusione di un tumore splenico, non rilevava alcun fenomeno morboso riferibile ai polmoni, al cuore, ai reni, alla vescica; i soli fenomeni che ancora persistevano erano la itterizia, l'abbandono delle forze e lo stato anemico.

Profittando delle orine emesse nella notte precedente, incaricai il mio ajutante clinico Dott. Galvagno, di farne un esatto esame insieme al chimico farmacista Frosina Marletta. Questo esame non diede per risultato che la composizione e il peso specifico di una urina normale; se ne eccettua solamente l'esistenza di pigmenti biliari.

## VI. Osservazione

*Anemia palustre—Febbre intermittente semplice recidiva — Cura profilattica colla chinina—Intossicazione chinica (febbre ittero-ematurica)—Guarigione.*

Nel dicembre dell'anno 1872 presentavasi alla mia osservazione il signor Barone Vagliasindi a Randazzo.

Egli contava circa 50 anni: era di media costituzione scheletrica ed avea goduto per lo passato sempre buona salute. Ma per aver dimorato in alcuni suoi poderi dominati da aria malsana, ne avea riportata la febbre malarica, la quale per cinque mesi di continuo, lo travagliava con ripetute recidive. La lunga persistenza della febbre avea reso il suo organismo idroemico, di colore terreo e debole di forze. Praticato l'esame fisico si rilevava un tumore splenico da sorpassare in basso il bordo delle costole spurie, al cuore urto esagerato, soffio leggermente aspro al primo tempo alla base, intermittenza



nel ritmo, che accusava da antica data. La pelle e l'albuginea non mostravano segni d'itterizia; senza informazioni sulle qualità delle urine, nulla sapeva dirmi di particolare. Il V. osservava, che le sue recidive verificavansi ogni settimana, per lo più in seguito a disordine igienico, e soprattutto lamentava, che da alquanti giorni la chinina non preveniva la recidiva, ma questa succedeva alcune ore dopo averla presa, e ciò lo scoraggiava fortemente, perchè gli ultimi accessi l'avevano ridotto a quello stato già descritto.

Risolse quindi portarsi in Catania per passarvi l'inverno, colla speranza di avere suggerito un preparato di Chinina più efficace.

Erano trascorsi sei giorni dall'ultima recidiva, come lui la chiamava ed esprimeva il desiderio di prendere il giorno appresso il chinino, cioè con un giorno di anticipo secondo il suo conto, e come del resto s'era regolato per il passato.

Non trovando nulla di contrario prescrissi gr. 1,20 di Bisolfato di Chinina in 4 dosi. Il giorno appresso l'ammalato eseguì scrupolosamente l'indicazione, ma non appena terminava di prendere la terza dose (due ore dopo la prima), mentre trovavasi in calma, fu preso da tremore convulsivo seguito da febbre, la quale cedeva in completa defervescenza dopo 24 ore di corso.

Dopo tre giorni ripresentavasi alla mia osservazione rapportandomi l'accaduto, e lagnavasi dell'anticipazione della recidiva.

Il fatto attirò la mia attenzione; chiesi informazioni sul colore della pelle e delle urine, ma non sapea darmi ragguagli precisi. Mi fece dubitare però doversi trattare di un fatto analogo ai precedenti, per averlo trovato di un colore più pallido, quasi cereo. Trattavasi di venire ad una conclusione decisiva sulla natura di quella febbre, o che la stessa fosse veramente una recidiva e che il solfato di chinina si fosse reso inefficace, o che la febbre appartenesse alla classe di quella suscitata dalla chinina. Il migliore espediente era di anticiparne la somministrazione, onde evitare la supposta recidiva settimanale.

Consigliai quindi prendere la chinina con due giorni di anticipo, giusto il suo conto, che corrispondeva a cinque giorni dopo l'ultimo accesso e nella medesima dose.

Il giorno segnato trovandosi già senza febbre, prese il rimedio. Ne aveva consumato due dosi (mezzo grammo) e stava per

prendere la terza (due ore dopo la prima), quando ad un malesere generale successe forte tremore, a cui seguiva vomito e febbre. Dopo 4 ore io visitava il paziente: lo trovai con febbre elevata accompagnata da agitazione, languore epigastrico, vomito di bile abbondante, itterizia, dilatazione della pupilla, ematuria, peso ai lombi, timore di morte. L'itterizia e l'ematuria furono per me di maggiore interesse, e su questi fenomeni fissai l'attenzione del paziente, il quale ricordossi infatti, che nelle sue ultime tre recidive il colore delle urine si approssimava alle presenti, colla differenza che queste erano molto più cariche ed i fenomeni tutti erano di maggiore intensità, (abluzioni fredde, clisteri laudanati, ghiaccio, limo-nea tannica). La febbre con tutti i corrispondenti fenomeni terminava, come la precedente, dopo 36 ore di corso, eccetto dell'itterizia, che si mantenne per alcuni giorni, restando il paziente di colore cereo, debole di forze e dispeptico.

Dopo quest'ultima prova emergeva evidente la relazione tra questa febbre e l'azione della chinina, tanto più se si riflette, che il chinino fu dato per prevenire la supposta recidiva.

Che cosa doveva farsi in questo stato di cose? Secondo le mie vedute abbandonare completamente i preparati di Chinina, sottomettere l'infermo ad una medicazione corroborante, ad una dieta relativamente sostanziale e tenerlo sotto osservazione. Ciò fu eseguito con la massima scrupolosità, e dovetti convincermi, come del resto si persuase anche il paziente, uomo di cultura letteraria non comune, che le febbri ultime, anzichè vere recidive malariche, fossero state febbri ittero-ematuriche provocate dalla Chinina.

Il V. restò 4 mesi sotto la mia sorveglianza, non fu più colpito di alcuna febbre, migliorò nel suo organismo a tal punto, da potersi dire rimesso nel suo primiero stato di salute (1).

---

(1) Nell'anno 1875 moriva in seguito ad ipertrofia generale del cuore, per ateromasia diffusa.

## VII. Osservazione

### *Nevralgia faciale a tipo quotidiano — Somministrazione della Chinina Intossicazione chinica—Guarigione.*

Il Signor Luigi Longo da Nicolosi, cinquantenne, notajo di professione, nello Aprile del 1874 veniva affetto da Nevralgia *sopraorbitale periodica*, ricorrente a tipo quotidiano, senza febbre, nè altro fenomeno morboso di rilievo.

Il Medico curante, Dott. Giovanni Longo, avendo constatato più accessi a tipo nettamente intermittente, la giudicò per una larvata e quindi prescriveva il Solfato di Chinina in gr. 1,25 in cinque dosi, che doveva prendere nelle ore d' intermissione. Dopo la terza presa, sopraggiungeva un parosismo febbrile, preceduto da tremore convulsivo ed accompagnato da vomito bilioso ed ematuria. In presenza di questi fenomeni nuovi, avvenuti in seguito alla somministrazione della Chinina, la famiglia invitò il Medico. Questi avendo osservato l' aspetto del paziente di colore itterico, la ematuria e la febbre, sospettò, che alla semplice nevralgia si fosse sostituita una febbre perniciosa comitata ittero-ematurica, e consigliava consumare una dose doppia di Chinina, appena la febbre si sarebbe rimessa. Eseguita fedelmente la prescrizione, ricompariva dopo la terza dose un parosismo identico al precedente e di maggiore intensità. Il Medico, non sapendosi rendere ragione dei fatti successi, chiese una riunione con altro suo Collega, il quale avendo preso conoscenza dello andamento dei fenomeni tutti, ed osservati i sintomi che accompagnarono l' ultimo parosismo, giudicò trattarsi dell' avvelenamento della Chinina, di cui trovavasi istruito, avendone osservati alcuni casi nella mia clinica in qualità di Assistente, e quindi fu di parere sospendere i preparati di Chinina. Fu allora che la famiglia chiedeva il mio consiglio.

Il parosismo, quando io visitai l' infermo, volgeva per la remissione, ma persistevano molti dei fenomeni di accompagnamento, talchè tanto dalla successione dei fenomeni morbosi, quanto dalla natura di essi, giudicava trattarsi di una intossicazione chinica, e quindi consigliava la sospensione della Chinina. Dopo di chè non

si riprodussero i succennati parosismi e l'infermo guariva completamente dopo alquanti giorni, con la cura corroborante.

È uopo cennare, che il L. ricordavami, come molti anni addietro, avendo contratto una febbre malarica, ne aveva riportato con l'uso della Chinina i medesimi accidenti. Ciò prova comè la individualità sia uno degli elementi i più essenziali per la intolleranza dei preparati di Chinina.

Devesi notare, come le dosi di chinina somministrate, furono sufficienti a troncare la nevralgia, la quale non ricomparve più.

Questo è un caso clinico nuovo di grande importanza, perchè in esso abbiamo molti dati favorevoli ed in appoggio dell'argomento in disamina.

### VIII. Osservazione

#### *Febbre intermittente doppia terzana—Intossicazione chinica— Guarigione.*

Il giorno 10 del 1875, veniva invitato per un consulto nel paesello di Misterbianco, a 5 chilometri circa lontano da Catania, per la signora Domenica Marchese.

Era questa una giovane diciottenne, di mediocre costituzione, da recente maritata, godente sempre per lo passato ottima salute, eccetto di qualche febbre, di cui terremo parola. I medici curanti Dottore Scuderi Francesco, Condorelli Giuseppe e Marchese Giuseppe mi riferivano, che da quattro giorni veniva affetta da febbre a forma reumatica, avendo dolori in quasi tutti i muscoli del corpo, ad andamento remittente periodico, ricorrendo a forma parosistica ed a tipo doppio terzano. Gli accessi avvenivano sempre nelle ore antemeridiane, dalle 10 alle 11, marcati da freddo più o meno pronunziato, rimettendo largamente con profuso sudore.

Il giorno che la visitava, trovavasi in quell'ora (4 p. m.) nel corso del parosismo febbrile, temperatura elevata, e quel che più notevole, era in istato di strema prostrazione di forze, e nel medesimo tempo in una iperestesia cutanea prevalente. Del resto nessuno interesse agli organi della cassa toracica, nè a quelli della cavità addominale, se ne eccettui un lieve turbamento funzionale del

tubo gastrico; non vi era stato vomito; le orine cariche d'urati. La temperatura non era stata segnata, e quindi non si conosceva il grado, cui giungeva ogni parosismo.

Non pertanto l'interesse dello stato generale attirò la mia attenzione; la febbre presentava i caratteri delle subcontinue perniciose, e perciò consigliai, appena iniziata la remissione, il solfato di chinina.

Il giorno appresso se ne consumavano grammi due; nel secondo giorno grammi 1, 10, e nel terzo 75 centigrammi. Dopo la seconda somministrazione era esente di febbre, il parosismo fu troncato completamente. Ma dopo la terza somministrazione si manifestò un nuovo treno di fenomeni, che fece nascere il sospetto nella famiglia di non essere stato indicato il solfato di chinina.

Non appena finiva di prendere la terza cartella dei 75 centigrammi, fu assalita da tremore convulsivo, vomito, itterizia e febbre. I medici, non trovando ragione sul ritorno di questa febbre, ne rimisero all'osservazione l'indicazione. Il giorno appresso (18 del mese) la febbre fu mitissima e scompagnata da tutti i fenomeni del giorno precedente. La mattina del 19 si danno 25 centigrammi di solfato di chinina. Trascorse due ore, forte tremore convulsivo, refrigerazione, vomito di bile; l'itterizia si accresce, si sviluppa la febbre, passa tutta la giornata in grandissime ambascie e vomiti. Si ripetono altri centigrammi 75 di solfato di chinina, ma per l'insistenza del vomito lo rigetta nuovamente.

Il giorno 20, alle 11 a. m. la rivedo di color itterico, prostrata, con vomito persistente associato a sensazione penosa all'epigastro; allora domando delle orine, e le trovo color caffè, sanguinolenti, e più cariche quelle della notte. Fu chiaro per me il fatto, spiegai ai medici quella creduta ostinatezza della febbre, tutto feci conoscere doversi all'azione tossica della chinina. Fu allora che i parenti richiamarono alla mente, che quattro anni prima, in occasione di un'altra febbre intermittente, in seguito alla chinina, la paziente, soffrì i medesimi fenomeni di avvelenamento. Soggiungevano, che diversi membri della famiglia della madre della inferma, dimoranti in Carlentini, non potevano soffrire per la medesima ragione la chinina.— Consigliai abbandonare i sali di chinina, ed ordinai bagnature fredde, pozione cordiale.

La febbre sin da quell'epoca non fu più osservata, ed il giorno

25 mi si scriveva l'ammalata stare benissimo, non avendo sofferto, dacchè fu sospesa la chinina (giorno 20), altro disturbo.

## IX. Osservazione

### *Febbre intermittente recidiva—Intossicazione chinica.*

Orazio Sorge trentenne, di costituzione scheletrica media, arbitrante, avea goduto buona salute sino all'età bilustre. Da quell'epoca frequentando luoghi malsani, contrasse la febbre intermittente, la quale, sebbene cedeva all'uso dei preparati di china, pure ritornava a svilupparsi per nuova infezione. Il Sorge per 4 anni avea sofferto bene la chinina, ma dopo quest'epoca, provò per la prima volta, gli effetti tossici della stessa. Si allontanò allora il Sorge da quei luoghi, e rimase per un lungo periodo di anni esente di febbre.

Nel 1869 sotto l'influenza delle medesime cause sviluppavasi la stessa febbre, e perciò era necessaria la chinina.

Il Dott. Buscemi (medico curante) questa volta preferì la frizione per solfato di chinina, e per via interna l'estratto e la polvere di china; ma la letale sindrome dell'avvelenamento si determinò ugualmente, come s'era mostrato una volta. Dopo il 1869, giusto come riferisce il Dottor Buscemi, il Sorge ha tollerato meglio i preparati di chinina, in quanto che nell'anno 1873 ha sofferto bene 15 grammi di salicina e 9 grammi di solfato di chinina per frizione (1). Il Sorge però non guarì completamente e dal 15 giugno 1873, che corrisponde all'epoca quando ebbe la prima febbre, restò sino al 7 luglio prostrato di forze, senza appetito, e l'uso continuato della salicina nemmeno valse a ristabilirlo completamente.

Fu necessità, ripetendosi la febbre sotto forma parossistica, ricorrere alla chinina nel giorno su indicato, alla dose di 10 centigrammi ogni tre ore, insieme a tre centigrammi di oppio. Ma dopo due ore circa della seconda cartola, avveniva in un modo chiaro il solito parossismo tossico, scompagnato da itterizia, e fu allora che il Dottor Buscemi mandavami le orine per esaminarle, di cui ne riferisco

---

(1) Il niun effetto velenoso della chinina è da riferirsi non a tolleranza, ma al mancato assorbimento; la continuazione della febbre lo prova a sufficienza.

le analisi. Sottomesso a medicazione corroborante, ristabilivasi dopo pochi giorni. Ma verso il 20 luglio, per nuova infezione, fu assalito da febbre intermittente quotidiana, ed il Dott. Buscemi colpito degli ultimi effetti della chinina, si contentò sottomettere il paziente all'uso della salicina, dell'Eucaliptus e delle frizioni di solfato; sotto quale medicazione il Sorge guariva senza riportarne alcun accidente.

#### ANALISI DELLE URINE

Spettando questa orina ad un caso mite volli esaminarla.

<i>Urina emessa due ore dopo la 2<sup>a</sup> dose della chinina</i>	<i>Urina 10 ore dopo la 2<sup>a</sup> dose della chinina</i>
I. Molta schiuma alla superficie. . . . .	Nessuno
II. Colore rosso-bruno . . . . .	Paglino
III. Reazione acida . . . . .	Idem
IV. Peso specifico 1030 . . . . .	1024
V. Filtrata non lascia alcun deposito e conserva il medesimo colore . . . . .	Idem
VI. Albumina in quantità . . . . .	Assente
VII. Cloruri, fosfati e solfati, normali. . . . .	idem
VIII. Urati scarsi . . . . .	idem
IX. Ematina abbondante, trattata col metodo di Heller dà un precipitato fioccoso di un rosso vermiglio . . . . .	Assente
X. Pigmenti biliari assenti . . . . .	Assenti
XI. Al microscopio qualche corpuscolo lacerato . . . . .	Assenti

Questa urina differisce da quella esaminata dal Prof. Silvestri, per l'assenza dei pigmenti biliari e di una quantità minore di globuli sanguigni.

L'assenza e la presenza di questi elementi sono relativi al grado d'intensità dell'intossicamento.

#### X. Osservazione

*Febbre intermittente quotidiana—Intossicazione chinica.  
Guarigione.*

Il 28 Dicembre del 1872, venivo invitato per dare un giudizio su di una grave malattia.

Il soggetto di questa osservazione era un individuo cinquantenne, impiegato alla ferrovia e dimorante in una delle stazioni della

linea Catania-Siracusa ove la malaria è perenne nella stagione estiva, di costituzione forte, ma reso anemico per le continuate recidive.

Il suo medico curante, Dottor Cristofaro Scrudato, riferivami di avere curato altre volte il suddetto infermo della stessa malattia con i sali di chinina, e sempre con felice successo. Questa volta però, dopo due accessi di febbre quotidiana (26 e 27 Dic.), la somministrazione di 75 centigrammi di solfato di chinina, produsse i più gravi fenomeni di avvelenamento. Il Dottor Scrudato, già mio alunno di clinica, istruito di altri fatti simili, richiese il mio consiglio.

Quando io lo visitava (28 Dic.) la temperatura segnava 41, il polso 124; aveva vomito continuo, ematuria in quantità, itterizia pronunziata, diarrea, (clisteri laudanati, abluzioni fredde, neve internamente).

29. Temp. 39, polso 84, ematuria cessata.

30. Temp. 37,5 polso 80, orine chiare, vomito raro.

31. Temp. 37,5 polso 80; vomito cessato, itterizia persistente.

Da quest'epoca l'infermo fu sottomesso a cura corroborante, e trascorso lungo tempo, si riebbe della consecutiva anemia. D'allora sino a molti mesi dopo, che fu alla mia conoscenza, non prese più chinina, nè vi fu ritorno febbrile.

## XI. Osservazione

*Neuralgia facciale intermittente — Febbre da intossicazione chinica  
con emorragia delle gengive.*

Il Sacerdote Alfio Bellecci affetto reiterate volte da febbri malariche contratte in luoghi malsani, probabilmente per la medesima causa fu colto da forte neuralgia facciale e precisamente della branca del trigemino che anima il mascellare inferiore. La neuralgia ricorreva ad accessi forti tutti i giorni, mantenendo un periodo costante ed a tipo francamente intermittente, in modo da non potersi dubitare trattarsi di una larvata, e come il paziente l'aveva giudicata, essendo persona abbastanza colta ed intelligente. Ricorse in sulle prime a qualche calmante, ma senza alcun sollievo; convinto della natura della neuralgia al terzo giorno ricorse al Chinino, che prese alla dose di un grammo in tre dosi, appena terminato l'accesso ne-



vralgico. L'aspettativa di un miglioramento fu delusa dall'apparizione di un treno di fenomeni nuovi, e scompagnati dalla nevralgia appena aveva terminata l'ultima dose cioè 3 ore dopo la prima; quasi istantaneamente, come si esprimeva il paziente, fu preso da una insolita agitazione, da nausea, tremore generale a cui seguì febbre con temperatura abbastanza elevata accompagnata da emorragia boccale, precisamente dalle gengive dalle quali transudava molto sangue, ed itterizia. Scoraggiato dall'apparizione di questi fenomeni, ricorse ai miei consigli. Io sospettai dell'azione della chinina, ma la mancanza dell'ematuria ed invece la comparsa della emorragia boccale mi fece dubitare; credei opportuno sottometterlo all'osservazione.

I fenomeni suindicati gradatamente scemarono dopo circa 10 ore, la febbre e l'emorragia erano cessate: invece ricorrendo il parossismo nevralgico si manifestò nella sua semplicità, scompagnato da febbre e da emorragia, aspettai un secondo accesso per convincermi della semplicità del parossismo, ed alla fine del 2° prescrissi mezzo grammo di bicloruro di chinino, che il paziente prese volentieri; ma dopo 2 ore apparve la solita scena di fenomeni descritti.

La successione dei fenomeni febbrili in seguito alla chinina non fa dubitare menomamente della sua azione; ma la cosa singolare di questo caso sta nella manifestazione di una pseudoemorragia boccale, in sostituzione alla ordinaria ematuria. Questo fatto è eloquente per comprovare l'azione dissolvente che esercita la chinina sul sangue in circolazione.

## **XII. Osservazione**

*Febbre intermittente recidiva. — Intossicazione chinica per frizione.*

Bruno ventenne, nipote del Bruno che forma l'oggetto della III osservazione, arbitriante, dietro aver impunemente fatto lungo uso di preparati di chinina per le continuate infezioni malariche sino al 17° anno di sua età, non poté continuarlo in seguito perchè si svilupparono i fenomeni della intossicazione Chinica. — Il Dottor Buscemi, esperto clinico, lo curava in sulle prime saggiando or questo or quell'altro preparato di chinina, ma alla fine dovette abbandonarne il pensiero, attesa l'assoluta intolleranza per tutti i prepara-

ti sudetti, dimodochè faceva uso dell' eucaliptus, della salicina, del liquore arsenicale di Fowler, che corrispondevano bene nei loro effetti terapeutici.

Frattanto la sensibilità all' azione tossica dei preparati di chinina era ridotta a tal segno, da dover rinunciare in altre occasioni sin' anco ai pochissimi centigrammi. Fu allora che il Buscemi volle fare uso della Chinina per frizione, e fu sorpreso come in seguito alla stessa si producessero gli stessi fenomeni tossici.

Al D.r A. Buscemi bisognava avere quella fiducia, che merita ogni coscenzioso e diligente clinico; nè io dubitai menomamente del fatto, ma pure volli prendere esatte informazioni dai congiunti, i quali ripetevano gli stessi risultamenti, avuti per replicate volte, promettendo farmeli constatare alla prima occasione.

Ma ciò è stato impossibile, perchè dopo sei mesi circa che se ne presentava l' opportunità, la proposta fatta dal D.r Buscemi fu assolutamente respinta dal paziente.

### **XIII. Osservazione**

*Febbre malarica terzana semplice—Chinina ripetuta a brevi intervalli—  
Morte al secondo accesso d' intossicazione Chinica.*

Il 26 Ottobre del 1883, con telegramma d' urgenza a firma del D.r Prospero Barbagallo, veniva invitato per trasferirmi in Centuripe. Arrivai colà verso il mezzodì dello stesso giorno, e fui immediatamente condotto in casa del Signor Castiglione proprietario.

L' infermo era un giovane, il quale giaceva a letto nel decubito supino, il suo aspetto era eminentemente pallido, colore cereo, l' albuginea leggermente itterica; colla testa faceva movimenti di semi-rotazione, e standosene colla bocca quasi aperta, cogli occhi sbarbati e col respiro travagliato dall' affanno esprimeva, a dire il vero, eloquentemente quella che dicesi fame d' ossigeno. Non aveva coscienza di se, balbettava di tanto in tanto qualche parola incomprendibile; il polso era celerissimo, piccolo e depressibile, impossibile a contarne il numero.

La temperatura 41° e 8' centigradi; la pelle coperta di sudore vischioso, le ultime urine scarse e scolorate; l' infermo era agoniz-

zante, e dopo poche ore moriva. Non pertanto volli sentire tutta la storia, ed ecco quanto mi fu riferito dal D.<sup>r</sup> Barbagallo :

« Vito Castiglione di Giuseppe, di anni 20, di costituzione scheletrica media, di temperamento misto, con pannicolo adiposo sviluppato, giovane avvezzo ad ogni dura fatica di campagna, venne colpito dalla malaria verso la metà del mese di Luglio 1881; ne riporta una febbre intermittente terzana semplice, della quale guarì alle prime dosi di Chinina. D' allora è stato travagliato, a periodi diversi ed a secondo le stagioni, da febbri le quali hanno sempre ceduto ai preparati di Chinina.

Dall' agosto ultimo al settembre le recidive furono più spesse, e forse riferibili a nuove infezioni malariche, l' esperienza l' aveva ormai istruito; prendeva da sè la chinina, che teneva in casa all' ingrosso e senza più adibirsi; la febbre cedeva sempre e tollerava bene i preparati di Chinina.

Il 18 di questo mese (ottobre), trovandosi in campagna, fu colto dalla solita recidiva a forma semplice a parossismo completo ed a tipo intermittente terzanario. Dopo aver sofferto tre accessi, non trovandosi il rimedio opportuno, la sera del 20 con tutta la febbre restituivasi in famiglia. La mattina del 21, dopo profuso sudore, trovandosi completamente apirettico, prese come le altre volte 75 centigrammi di Solfato di Chinina in due dosi, coll' intervallo di un' ora (5 e 6 a. m.). Rimessosi un po' in forze, si levò da letto ed andò a messa, dove invaso poco dopo da un malessere insolito e da una agitazione, ritornò a casa e si pose a letto.

Verso le 8 a. m. a quello stato di malessere e di agitazione seguiva un tremore convulsivo, niente simile al freddo che suole precedere la recidiva, ed indi un vomito bilioso, diarrea dolore ai lombi ed ematuria, che costringeva l' infelice ad urinare a brevi intervalli.

Avea febbre intensa e con frequente minaccia di accessi sinco-  
pali; la cute divenne itterica.

In questi ultimi tempi l' infezione malarica, di cui era affetto il Castiglione, avea assunto il tipo d' una febbre terzana semplice, e questa solea ricorrere sempre dalle 11 alle 12 m. Ora l' anticipo di un parossismo così intenso e con nuovi fenomeni allarmò non poco il paziente e la famiglia, fu allora che si chiese il mio aiuto.

Lo vedeva alle 10 ed in pieno sviluppo di febbre, segnando il termometro centigrado 41° 6.

L'idea prima che mi si affacciò alla mente fu d'una perniciosa, e per tale mi proposi curarla; ritenni che la febbre d' indole semplice avesse assunto il carattere di perniciosa malarica, sotto forma ittero-ematurica.

Prescrissi in quel momento della neve, qualche compressa fredda, ed ordinai gram. 1,60 di Bisolfato di Chinina in 5 dosi, da darne una ogni mezz' ora, appena la febbre cominciasse a rimettere. Questa però si prolungò dalla sera del 21 alla mattina del 22, e non con la solita intermissione e con sudore profuso, ma rimetteva leggermente. Il prolungamento di un tale parossismo accrebbe in me il sospetto del carattere pernicioso, e così ancora l' assenza di vomito, nonchè lo scoloramento assai marcato dell' urine. Basatomi sul sospetto della perniciosità non poteva sperare come tale che una leggera remissione assoluta, e quindi consigliai, giusto la prescrizione fatta, la somministrazione del Chinino.

Ma che! non appena terminava di prendere l' ultima dose, riapparve il tremore con maggiore intensità, il vomito, la diarrea, l' urinazione frequente ed urina molto rossa, da sembrare alla vista puro sangue, l' itterizia; la temperatura si elevò rapidamente a 41° 6, ed il polso dava 140 battiti al minuto; l' ammalato cadde in tale stato di collasso da fare temere una imminente morte per sincope.

Dietro il riapparire dei medesimi sintomi ed in conformità ai precedenti immediatamente dopo la Chinina, non sapea più rendermi ragione; ma non si tosto mi sovvenni alla mente la sua memoria sulla Intossicazione Chinica, credei opportuno riscontrarla, e non mi ingannai del sospetto.

Subito prescrissi allora una soluzione di Acido tannico e marsala. L' infermo da questa medicazione ricavò pochissimo sollievo; il vomito cessava il giorno 23; dopo 24 ore l' urina si è gradatamente scolorata e si è resa molto scarsa; la colorazione itterica anch'essa di molto scemata.

La febbre però ha mantenuto l' andamento di una febbre continua continente, il polso è a 160, lo stato di collasso e la minaccia alle sincopi sempre crescenti, associati ad un delirio calmo.

A proposito di questo grave caso, ricordo che una sorella del

Castiglione all'età di anni 6, venendo affetta, or sono 15 anni, da infezione malarica, fece uso per molto tempo impunemente di preparati di Chinina. Nell'ultima sua febbre malarica, dopo l'uso di questo farmaco, la febbre assunse i caratteri di una *perniciosa ittero-ematurica* e per tale la giudicai, quindi credei opportuno ordinare alte dosi di Chinina, in seguito alle quali la febbre ed i fenomeni ittero-ematurici crebbero in intensità, tanto che il terzo giorno moriva. »

## VI.

Corollari Clinici.

Le osservazioni descritte e molte altre analoghe, che tralascio per brevità, studiate nelle diverse fasi, fan rilevare due forme cliniche distinte per forma e per intensità: una presenta le apparenze della febbre malarica semplice, l'altra quella di una *Comitata ittero-ematurica*. Or prestando seria attenzione sul modo come si svolgono e si succedono, facilmente si viene alla determinazione della causa che le genera cioè, della malaria per la prima, della Chinina per la seconda. Ma il solo fatto della coincidenza non basta per fissare in un modo assoluto i rapporti tra la Chinina e la febbre ittero-ematurica, bisognava eliminare tante altre cause accessorie e studiare precipuamente sotto quali condizioni la Chinina spiega quest'azione. Era necessario quindi uno esame attento e ripetuto nelle diverse condizioni inerenti alla Chinina, alla malaria ed all'individuo; condizioni che poterono solamente desumersi dalle osservazioni ed esperimenti clinici, di seguito ai quali siamo arrivati, dopo una serie di anni, alle seguenti conclusioni.

1. *Quantità della Chinina.* — Era necessario anzitutto conoscere se la quantità eccessiva della Chinina consumata in un periodo breve di giorni, o continuata per un tempo più o meno lungo, vuoi richiesta da peculiari condizioni patologiche, vuoi consigliata irrazionalmente da un cieco empirismo, o da falsi concetti, poteva essere la causa efficiente dei fenomeni ittero-ematurici descritti. Questo esame era della più grande importanza per non confondere i fenomeni del Chinismo dovuti alla saturazione Chinica, con quel tipo morboso precedentemente descritto sotto il nome d'intossicazione Chinica. Questa è la prima idea che si affaccia alla mente d'ogni

medico, avuto riguardo al grande consumo che oggi impunemente si fa dei preparati di Chinina, e se taluni sono caduti in questo errore è da credere che non hanno letto il mio lavoro, o che ne hanno traviato il concetto.

La casistica delle febbri malariche, curate con dosi eccessive di Chinina, è assai ricca, sia per l'indole perniciosa della febbre, sia perchè alcuni individui, obbligati di frequentare o di dimorare in luoghi malarici, soffrono ripetute infezioni e frequenti recidive.

In simili congiunture si richiede un compenso relativamente grande e continuato dei preparati di Chinina, per neutralizzare la grave azione dell'agente malarico distruggendolo, e così impedire le successive evoluzioni di esso germe nel nostro organismo, la cui presenza provocherebbe frequenti recidive.

È noto a tutti come nell'uno e nell'altro caso il consumo che si fa della Chinina è oltremodo eccessivo; eppure i fatti d'intossicazione chinica non sono così frequenti ad osservarsi. Potrei riferire in proposito centinaia di casi relativi a febbri malariche ed a malattie d'indole diversa (\*). Ne deriva da ciò come legittima conseguenza di non addebitare all'abuso della Chinina quest'azione speciale che noi qualificiamo come tossica.

In conferma di questa conclusione non vi può essere argomento superiore di quello desunto dalle osservazioni registrate in questo libro, dalla lettura delle quali ben si rileva come il consumo eccessivo della Chinina è tutt'affatto estraneo, mentre al contrario è stato singolare di osservare in talune di esse una intossicazione la più grave in seguito a pochi centigrammi di Chinina: talvolta dieci ed anche cinque centigrammi bastano per spiegare un'azione pirogenetica più o meno grave, come si rileva dalla Osservazione III. (\*\*).

È chiaro dunque che questa intossicazione della Chinina non sta in relazione con le grandi dosi, nè con quel grado di saturazio-

---

(\*) Noto fra i tanti il caso classico di una signora, moglie di un medico!... affetta da sclerosi comune del fegato nella sua forma classica, la quale consumò in cinque mesi millecentoventi grammi di Chinina, senza presentare alcuno dei fenomeni riferibili alla intossicazione chinica.

(\*\*) Il Prof. Chirone contrariamente quanto scrisse nella Enciclopedia Italiana. Art: China, oggi afferma e mostrasi convinto di questa speciale azione della Chinina.

ne che potrebbe esserne la conseguenza. Se questo fatto si è osservato in alcuni casi, bisogna ritenerlo come una semplice coincidenza, mentre, secondo me, avvi una condizione assai ben diversa, che determina, sotto peculiari disposizioni, questa intolleranza per la Chinina. Questa condizione è riposta nella infezione malarica, che, deteriorando l'organismo, lo dispone a questa intolleranza di già congenita, intolleranza, che si manifesta o dopo una prima somministrazione di Chinina di seguito ad una prima infezione malarica, o dopo averne fatto lungo uso per reiterate febbri recidive. Sempre però è una idiosingrasia speciale congenita e sovente ereditaria, senza di che non si potrebbe spiegare la rarità dei casi d'intossicazione; nè la loro molteplicità in alcune famiglie.

Cosicchè la idiosingrasia speciale e l'infezione malarica sono le condizioni che favoriscono questa intolleranza per la Chinina, la quale si espleta con fenomeni non dubbi di una intossicazione.

Questa intolleranza, una volta mostratasi, non risponde costantemente ed in qualunque tempo all'azione dei chinacei. In alcuni individui, qualunque si fosse la distanza tra una infezione e un'altra, la Chinina provoca sempre i medesimi effetti ittero-ematici, come abbiamo potuto osservare nella I, III, IV osservazione e pare che il tempo ed ogni altra circostanza non fossero vevoli a modificar quest'azione, che anzi, secondo la mia esperienza, cresce in ragione del numero delle intossicazioni. In altri soggetti, potrà quest'azione venir meno, tostochè si allontanano dai luoghi malsani e si sono rimessi completamente in salute (osservazione II). Ma sarà una tolleranza transitoria, perchè se per nuova infezione malarica il paziente tollera bene il Chinino, non tarderanno a manifestarsi gli effetti della nota intossicazione se si è obbligato ripeterlo per consecutive recidive.

A parte di queste particolari condizioni, debbo far notare che le consecutive intossicazioni vengono sempre più rapide e più gravi (v. osservazione VIII), qualunque si fosse il preparato di Chinina, anco a dosi decrescenti, di modo che puossi ritenere in generale che la febbre ittero-ematica provocata dalla Chinina, si mostra sempre più grave negli accessi consecutivi; e per quanto più brevi sono gli intervalli tra un parossismo e l'altro, per altrettanto è più grave il pericolo che ne consegue (osservazioni I, e XIII). Gli accessi chini-

ci, al contrario, separati da intervalli lontani, sono meno temibili (osservazioni VI, e VIII).

2. *Natura del preparato.* — Un'altra ricerca non meno importante, che si lega intimamente alla precedente, è riferibile alla natura dei diversi preparati di Chinina. In altri termini bisognava constatare coll'osservazione clinica se l'azione provocatrice dei fenomeni ittero-ematurici era dovuta a qualche preparato speciale di Chinina.

Osservazioni ed esperimenti clinici sono stati sempre la nostra guida in queste ricerche, e ciò perchè nessun altro mezzo sperimentale potea esser al caso di delucidare una questione eminentemente clinica.

Sotto questo punto di vista le nostre osservazioni rispondono uniformemente ed in un modo quasi assoluto, nel senso che i diversi preparati di China-china e tutti i sali di Chinina provocano indistintamente, nelle date circostanze, analogo effetto; e se in alcuni soggetti osservasi una notevole differenza nell'azione dei diversi preparati, in quanto che uno potrà essere tollerato, un altro nò, giova notare, che ciò potrà essere possibile nelle prime infezioni malariche, e non più quando si è obbligati continuarli per le ripetute recidive.

Di vero in sulle prime la intossicazione non corrisponde sempre ed indistintamente con qualunque preparato di Chinina: in taluni si è osservato in seguito ai sali, rimanendo indifferenti alla soluzione di china o all'estratto; in altri l'effetto è relativo a taluni sali solamente.

Forse il vario grado di attività terapeutica dei diversi preparati influisce a rendere più o meno tarda quest'azione? Se questa diversa proprietà possa contribuirvi, non è la sola, essendovi casi suscettibili alla tossicità di qualunque preparato, sin dalla prima somministrazione (IV, e VII osserv.).

In generale spiegatasi una volta questa azione l'abbiamo osservata quasi sempre con qualunque preparato. Dimodochè la impressionabilità organica sottentrata all'azione tossica dei sudetti farmaci cresce col numero degli avvelenamenti.

Potrebbe darsi anche, che l'intolleranza sia più o meno tarda, e ciò in rapporto alla qualità del preparato, il che dipende dalla in-



dividualità; ma in generale l'azione tossica si effettua con tutti i preparati di china e chinina indistintamente.

Però questa intolleranza non si perpetua nell'organismo, come credeva una volta. Le osservazioni consecutive, come in precedenza ho significato, mi hanno fatto modificare quel giudizio assoluto emesso nella prima memoria, cioè, che avvenuta una volta in un soggetto l'intolleranza per questi farmaci, la è sempre costante a mostrarsi ad ogni preparato della droga in discorso, qualunque si fosse la distanza, che passa tra la prima e la seconda intossicazione; e se per alcuni soggetti essa è costante, ad osservarsi, la quale non modificasi sotto qualunque circostanza, (iv, v, oss.) non avviene ugualmente per tutti, potendosi perdere in alcuni soggetti, come è accaduto per quello della II, oss. Ecco un fatto clinico importante, e del quale non saprei dare una adeguata spiegazione. Debba forse riferirsi al miglioramento della costituzione organica? Una volta vinta l'anemia palustre si perde quella cattiva suscettibilità? Se per taluni soggetti questo fatto è ammissibile, non lo è per tutti, perchè vi sono individui che, senza presentare lo stato cachettico palustre, o quantunque di questo stato guariti, conservano sempre la stessa intolleranza.

3. *Via per la quale la Chinina viene somministrata.*—I fenomeni ittero-ematurici provocati dalla Chinina, per la loro importanza, suscitavano nella mia mente tante difficoltà, e fra le altre credeva necessario risolvere se la diversa via per la quale la Chinina veniva somministrata, poteva modificare diversamente l'azione della stessa e quindi rispondere diversamente nei suoi effetti. Sino al 1874 non era in grado di venire ad una conclusione definitiva, ed ecco quanto io scriveva nella prima Memoria.

Devo manifestare che questo argomento, non può essere definitivamente risoluto, perchè non mi ho sufficienti fatti, che con costanza di identici risultamenti in persona di diversi ammalati, ed ancora sul medesimo individuo consoliderebbero il mio assunto. Non ostante, dopo alcune osservazioni isolate, posso con anticipazione affermare, che qualunque si fosse la via per la quale il farmaco s'immerge nella circolazione l'effetto tossico è sempre identico.

Malgrado questa mia conclusione furono fatti alcuni appunti

sul proposito. Si disse da alcuno, ma più teoricamente anzichè per prove sperimentali, che la Chinina iniettata per via ipodermica non provocava i fenomeni ittero-ematurici.

Oggi però dopo una serie di esperimenti clinici condotti colla massima esattezza, siamo in grado di confermare le nostre di già enunciate conclusioni, e ritenghiamo essere clinicamente a sufficienza dimostrato, come i fenomeni ittero-ematurici per la via ipodermica siano più pronti a manifestarsi che per la via dello stomaco. Questa differenza di tempo in rapporto alle due vie di somministrazione della Chinina si comprende benissimo dal momento che i fenomeni ittero-ematurici succedono all'azione dissolvente che questa spiega su i globuli sanguigni. Del resto è risaputo, che l'efficacia delle sostanze medicamentose e la sicurezza di azione per la via sottocutanea è incontestabilmente superiore a quella dello stomaco; il fegato, come è stato provato fisiologicamente (Schiff, Victor Jaquez) potrà distrurre l'azione di alcune sostanze medicamentose o velenose, provenienti dallo stomaco, o potrà eliminarle tardivamente per mezzo del circolo biliare. Sicchè dietro i molti esperimenti clinici ritenghiamo risolta la questione in un modo indiscutibile, cioè che qualunque si fosse la via per la quale la Chinina s' immette nella circolazione, l'effetto tossico è sempre indentico; senza escludere le eccezioni che possono riscontrarsi nei singoli casi.

In generale adunque bisogna ritenere, che qualunque si fosse la via, l'azione tossica della Chinina si spiega come viene in contatto col sangue.

Potrebbe questo effetto essere più o meno tardo, secondo la via prescelta e la minore o maggiore solubilità del preparato, ma la manifestazione naturale dei fenomeni è sempre la stessa.

Questi risultati terapeutici in simili evenienze ci hanno aperto la via ad una questione tanto agitata, e tutt' ora controversa, relativamente all'assorbimento della Chinina per la pelle, nè con le nostre osservazioni vogliamo risolvere la questione in un modo assoluto; ma se qui ne tenghiamo conto, è solo scopo di contribuire alla soluzione del problema con fatti che meritano essere presi in seria considerazione.

Alcuni, sorretti dalle analisi chimiche delle urine, negano asso-

lutamente l'assorbimento per la via endemica, altri, confortati dall'esperienza clinica, sostengono il contrario.

La ragione desunta dai fatti sta per gli uni come per gli altri, ma una spiegazione adeguata per questi fatti in apparenza contraddittori, non siamo al caso di poterla dare. Richiamo questa quistione per far notare che la intossicazione da chinina contribuisce ad apprestare alcuni elementi di qualche valore (osserv. IV, XI) e se i risultati ottenuti nelle osservazioni IV, e XI sono indiscutibili dal lato clinico e terapeutico, non hanno però quel valore che si richiede in una quistione di ordine complesso, attesi i risultati negativi ottenuti colle analisi delle urine. Bisogna aspettare, per venire ad una conclusione esatta, una esperienza su larga scala su individui sani ed affetti da malaria, ed in diverse età.

4. *Qualità dei preparati di chinina.*—Continuando l'esame delle proprietà, dei preparati di chinina era necessario esaminarne le qualità chimiche, potendo dipendere gli effetti descritti, i quali accennano ad un vero avvelenamento, da una adulterazione. Qualche medico incredulo lo ha sospettato, nè la cosa è assai lontana, specialmente ai nostri tempi, che l'interesse del commercio prevale sulla vita dell'uomo per la cupidigia ardentissima di guadagni, e per cui la chinina ha perduto quella sua prima e meravigliosa virtù terapeutica; in conseguenza di che i medici sono obbligati aumentare la dose per compenso della sua cattiva qualità. Un esame chimico, esatto per quanto si volesse, non avrebbe sciolto il problema, e il fatto sarebbe rimasto in dubbio. Del resto non l'ho creduto necessario, tostochè i risultati della clinica, in un modo facile e sicuro, ne han dato la soluzione, poggiata principalmente su due fatti indiscutibili. Il primo è desunto dalla comune ed analoga azione tossica di tutti i preparati di chinina indistintamente, compresa la stessa china in decozione ed in estratto; e se l'adulterazione è possibile per i sali di chinina, certamente non potrà esserlo per la decozione, per la quale suole usarsi la corteccia di china contusa o in polvere. Il secondo fatto clinico è relativo alla diversa azione dello stesso preparato in soggetti malarici diversi; lo stesso sale che aveva di già prodotto avvelenamento in un individuo non lo sviluppò in altri.

In conseguenza di queste osservazioni cliniche positive, si può

conchiudere; che la proprietà tossica in questi dati casi non è relativa ad adulterazione del farmaco, ma è inerente alla China, ed a tutti i preparati che contengono chinina. Ed è curioso, come sotto questo riguardo, la suscettibilità all'intossicamento sia il più sicuro reattivo per disvelare, se i diversi preparati antimalarici contro le ostinate recidive, che si spacciano come tanti rimedi segreti, contengono o no chinina come generalmente si dà ad intendere; la storia v è molto istruttiva. Sicchè è un fatto clinico adesso stabilito, provato e riprovato da me con diversi fatti clinicamente ben circostanziati, che qualunque si fosse il preparato, purchè contenga chinina o china, spiega, in quei soggetti malarici dotati di questa idiosingrasia speciale, in quelle circostanze già cennate, una azione pirogenetica, agendo come sostanza tossica, analoga se si vuole all'azione del veleno malarico. Ed in vero corre molta analogia tra gli effetti di queste due cause. I fenomeni che conseguivano allo avvelenamento per la chinina, nella loro espressione e natura si ravvicinano a quelli, che possono succedere a grave avvelenamento malarico, come si rileva dal parossismo febbrile di già descritto, a cui succedono le paralisi vaso-motorie e la dissoluzione dei globuli sanguigni; fenomeni troppo comuni nella intossicazione palustre. Io voglio far marcare questo fatto sotto il rapporto della causa della chinina, la quale in queste date circostanze, per la sua azione e la sua influenza sull'organismo, è al pari di una sostanza tossica e a preferenza della malarica; e come in quest'ultima, come per qualunque altra causa infettiva acuta, si hanno nella intossicazione clinica diversi gradi d'intensità, e perciò un parossismo relativamente più o meno grave. Nelle forme gravi si osservano tutti i fenomeni descritti, ma nelle forme leggiere molti di essi mancano, e non è raro osservare la sola ematuria, o il solo tremore convulsivo seguito da febbre; l'ematuria però è il fenomeno più costante. Questo fatto prova ancora come la dissoluzione del sangue è uno degli effetti i più immediati all'azione tossica della chinina. Questa rassomiglianza di accessi, o meglio questa analogia tra lo svolgimento e forma dei parossismi delle due intossicazioni, è stata a mio parere la causa di aver molti confuso l'effetto del medicamento con quello malarico.

Finchè rimaneva nei limiti di questa misteriosa confusione, i

medici avevano una ragione a loro discolpa, *era la malignità delle febbri perniciose*; così soddisfacevano il loro dubbio ed allenivano il dolore dei congiunti, ma ciò potea comportarsi senza risentimento, prima che fossero state enunciate le mie investigazioni nella prima memoria. Dopo la pubblicazione di essa, molti medici distinti, dato uno sguardo retrospettivo, han già confessato il loro dubbio e l'errore in cui travolgevano: e, se bisogna prestare fede alle loro rivelazioni, trovo che fra 28 casi di avvelenamento chinico in seguito a febbri intermittenti semplici, vi furono 10 morti, e così lamenterebbesi la enorme perdita del 35 per 100, di certo rimarchevole.

5. *Intossicazione chinica ed infezione malarica.*—Dalle nostre osservazioni emerge un fatto degno della più alta importanza clinica, e relativo cioè alla correlazione tra lo avvelenamento per la chinina e la intossicazione palustre. Sembra inammissibile simile coincidenza, e pure sino al presente, per quanto la estensione delle mie osservazioni me lo permette, posso dichiarare, essere assai rari i casi fuori la sfera della infezione malarica.

Tutti quelli conosciuti da me editi ed inediti, appartengono a quest'ultima causa.

Potrei registrare poi numerosi esempi di malattie di natura diversa, acute febbrili e croniche, trattate esclusivamente con i preparati di chinina, senza avere osservato i gravi accidenti di cui ci occupiamo, ad onta l'eccessivo consumo dei preparati suddetti. E sono oramai all'ordine del giorno le febbri tifoidee, le pulmoniti fibrinose, il reumatismo articolare acuto, la febbre puerperale, l'ascesso al fegato, la gotta atonica, la cirrosi epatica ecc. che vengono curate con dosi eccessive e continuate di Chinina.

La casistica di queste malattie non è niente limitata, e pure devo confessare di non avere osservato mai in esse gli accidenti tossici descritti.

Ho visto bensì i fenomeni del chinismo ad oltranza, non esclusa la massima depressione della circolazione con abbassamento della temperatura, ma giammai alcuno dei fenomeni relativi a questa speciale intossicazione. Non nego, che questo avvelenamento per la chinina possa succedere in casi esenti dell'infezione palustre, ciò però, non giustificerebbe nulla in contrario, anzi sarebbe un altro argomento

favorevole pel concetto che sarò per esporre intorno all'azione della chinina in questi casi speciali, ed in opposizione a coloro che credono riferire, senza distinzione, tutto alla malaria. Sino al presente adunque circoscrivendomi nei limiti della mia osservazione, gli avvelenamenti per la chinina appartengono ad individui affetti da infezione malarica, e da infezione malarica cronica. Questa coincidenza è stato il momento principale su cui alcuni hanno basato i loro criteri, per addebitare alla malaria la febbre ittero-ematurica provocata dalla Chinina. Non nego di essere facile la confusione, se non si ha il discernimento di studiare singolarmente i fenomeni morbosi e differenziare i rapporti fra di essi con la causa che li produce.

Ma quale relazione, passa fra la infezione malarica, e l'azione tossica della chinina? Questi rapporti non credo che possono determinarsi tanto facilmente; forse la deteriorazione dell'organismo, ed in particolare delle ematie avvenuta sotto la influenza del veleno malarico, determina in certi organismi lo sviluppo di una incompatibilità di già concenita, per i preparati di Chinina? Non sono lontano dal crederlo.

Certo si è che le conseguenze della malaria, come le alterazioni dei centri d'innervazione, dell'apparecchio circolatorio e del sangue, da cui provengono le paralisi vaso-motorie, la depressione della circolazione, il consumo della fibra, l'aumento dei prodotti regressivi, lo stato idroemico, la tendenza dei globuli alla dissoluzione, alterazioni troppo comuni in seguito all'infezione palustre, modificano talmente le proprietà fisiologiche dell'organismo vivente, che reagisce in tutta altra maniera e si comporta in un modo particolare al contatto degli agenti esterni. L'uomo patologico non è in effetto l'uomo fisiologico; funzioni tutto affatto nuove, incognite nella loro natura ed essenza, funzioni completamente differenti di quelle fisiologiche sorgono presso l'uomo malato, ed i modificatori di queste funzioni non possono esserci rivelati che per l'osservazione empirica (Latour).

La cachessia palustre, però nel caso concreto, non deve ritenersi come la sola ed unica causa di questa grande modificazione nei poteri fisiologici dell'organismo, perchè se ciò fosse, l'intossicazione per la chinina dovrebbe osservarsi più frequentemente di quanto lo è.

È notevole il fatto di cui tutto giorno siamo testimoni, di osservare non solo nella pratica civile, ma soprattutto allo Spedale Vittorio Emanuele, individui affetti da grave cachessia palustre, e frattanto tollerano impunemente i preparati di chinina. I lavoratori sulle linee ferroviarie in Sicilia traversando luoghi eminentemente paludosi ne hanno apprestato numerosi esempi, e generalmente ho osservato, che la cachessia palustre sugli individui venuti dall'alta Italia è stata più valida ed assai più letale di quanto su i Siciliani. Ho visto giovani Piemontesi di forte costituzione e ben sviluppati nel sistema muscolare, presentare dopo pochi accessi di febbre malarica le parvenze di una vecchia e grave cachessia. Essi sono estenuati di forze, depressi nello spirito, di un colore tra il pallido ed il terreo, dimagriti, edematosi nel volto e negli estremi, diarroici, talvolta itterici, più frequentemente scorbutici, con flaccidezza delle carni muscolari e tumore splenico, presso i quali è molto avanzata la distruzione dei corpuscoli colorati del sangue e l'eccesso del pigmento granulato (melanemia), proprio delle forme gravi, eppure non ho osservato gli effetti tossici della chinina. Quantunque in taluni casi d'intossicazione chinica ho notato l'esistenza incontestabile della cachessia malarica (I, II, IV, e IX osservazione).

Pure non può essere determinata questa intolleranza dalla cachessia, ma vi concorre indirettamente. Quest'idea troverebbe un forte appoggio in un altro fatto importante, avvenuto dopo la pubblicazione della prima memoria. L'infermo soggetto della II<sup>a</sup> osservazione, al 1875 per un puro sospetto sulla natura della febbre, e spinto dal timore per le sofferenze passate, fece uso impunemente del solfato di chinina, dal quale non ebbe a lamentare i gravi effetti sofferti al 1869 e 1871. Questa differente suscettibilità organica, che fissa due fasi diverse ed opposte, una al 1869 e 1871 e l'altra al 1875, potrebbe riferirsi al miglioramento della costituzione, la quale in quest'ultima epoca, non era come nelle prime? E quindi la cachessia palustre allora esistente creava l'opportunità morbosa, che mancava al 75 perchè guarito completamente? Quantunque potrei riferire qualche altro caso presso che analogo, pure non si potrà in buona logica dedurre come conseguenza generale, che lo stato cachettico è quello che crea la opportunità morbosa per l'intolleranza della chinina, attesocchè molti altri casi, come quelli delle osserv. V, VII, X ecc.

sono andati incontro a questo avvelenamento in epoche differenti e senza essere affetti da cachessia palustre. Sicchè le condizioni morbose di cachessia non essendo uguali per tutti, ove esistono, spiegano a mio credere, una influenza secondaria. L'organismo, naturalmente dotato di condizioni biologiche particolari non definibili, ma che noi esprimiamo con quella parola collettiva di suscettibilità, mentre trovasi nello stato fisiologico, tollera impunemente i preparati di chinina, ma sotto quella speciale influenza morbosa della cachessia palustre sveglia quella speciale *idiosincrasia* e reagisce in un modo straordinario all'azione degli stessi farmaci.

Talchè dietro tali osservazioni è da ritenersi, che l'infezione malarica in generale favorisce l'avvelenamento per la chinina in quei soggetti dotati naturalmente di condizioni congenite speciali; le quali differendo singolarmente nel grado relativo d'eccitabilità organica, la incompatibilità per la chinina si manifesta in alcuni alla prima infezione del veleno malarico, in altri dopo aver più volte subito la stessa azione, ed in altri dopo lo sviluppo della cachessia enunciata.

Queste diverse condizioni, che io riguardo come possibili, sono la necessaria conseguenza dei fatti caduti sotto l'osservazione, qualunque sia la loro importanza relativa a questo grave accidente della chinina. Dall'anzidetto concludiamo, che l'infezione malarica frequentemente cronica, in alcuni individui dotati di idiosincrasia speciale, provoca più o meno tardivamente una incompatibilità per la chinina. Ma dobbiamo ancora far notare che l'effetto tossico di questa droga si ottiene tanto se fosse dato per troncare una febbre malarica in atto, quanto come mezzo profilattico allo scopo di prevenire una possibile recidiva (osservazione VI.) (\*) o a scopo sperimentale, (osservazione XV XVI) nel quale caso gli effetti della tossicemia chinica non sono meno gravi ed in nulla dissimili. Questo ultimo fatto merita la più grande attenzione, avuto riguardo ai tristi effetti, che possono conseguire in caso di errore diagnostico. Il medico ignorando questi fatti speciali, facilmente potrà essere trascinato nell'errore, trattandosi in specie di medicazione profilattica, scambiando il pa-

---

(\*) In una delle osservazioni del Dottor Cassone e nella 2ª del Dottor Restuccia si nota ancora questo medesimo fatto—Op. cit.



rosismo provocato dalla Chinina per un accesso di febbre malarica, e riferisce l'insuccesso alla inefficacia della chinina, alla sua cattiva qualità, o alla dose insufficiente; e perciò credendosi autorizzato, per siffatte supposizioni, ripetere il farmaco con maggiore insistenza, il paziente ne sconta l'errore con un altro parossismo tossico violento, o ne paga in tributo la vita (osservazione XIII.) Taluni medici di meritata fiducia, dopo la pubblicazione della prima memoria, ricordando fatti analoghi, hanno ingenuamente confessato l'errore in cui incorsero, ed uno di essi mi diceva: « chiamato in consulto presso una donna, che presentava i fenomeni tossici della Chinina da me ritenuti come perniciosi, io le diedi l'ultimo colpo di grazia con altri 2 grammi di solfato di Chinina, adesso dopo la lettura del suo lavoro, son sicuro dell'errore preso in buona fede. »

6.) *L'azione della Chinina in questi casi non perde la sua virtù terapeutica.* — È necesario finalmente far menzione di un altro fatto desunto dalle precedenti osservazioni. — La chinina in questi casi non perde la sua virtù terapeutica. — A prima giunta sembra esservi una contradizione con la speciale azione di cui ci occupiamo; ma tenendo presente l'azione elettiva della chinina sui globoli sanguigni, riesce facile concepire questa doppia azione.

Infatti mentre essa spiega in questi casi particolari un'azione tossica, non perde la sua virtù terapeutica contro il veleno malarico. S'intende bene, che questa doppia azione potrà constatarsi, quando la dose sarà relativamente sufficiente a poter prevenire un accesso di febbre malarica; allora, consumata quella data dose, gli effetti tossici si svolgono più o meno fortemente in rapporto alle condizioni di già esaminate per lo avanti, ma la febbre sarà troncata, o per lo meno i parossismi consecutivi saranno di minore intensità.

Sopra qualunque spiegazione, prevalgono le storie cliniche registrate in questo lavoro, le quali sono assai più eloquenti.

Bisogna dire però, che questo fatto è facile a constatarsi nelle sole febbri malariche semplici, le quali, attesa la loro mitezza, non richiedono una quantità eccessiva di chinina, come le febbri perniciose; ordinariamente 75 centigrammi o un grammo di chinina bastano a prevenire completamente un accesso di febbre quotidiana o terzana semplice, come si potrà rilevare dalle precedenti osservazioni,

ad onta i gravi effetti della tossicemia chinica. Pare chiaro adunque, che la chinina in questi casi esercita una doppia azione, l'una in opposizione all'altra; l'una salutare, l'altra tossica, mentre questa avvelena, quella cura la febbre. Il fatto è molto importante e nel medesimo tempo rimarchevole e molto più concludente di quello desunto dai fatti sperimentali, dico più concludente per la ragione semplicissima, che clinicamente il potere multiplo della chinina è già abbastanza dimostrato; nè altra ragione o sperimento potrà asserire il contrario, quando sullo stesso soggetto è rilevabile questa azione complessa. Cosicchè, la grande contraddizione nei resultamenti sperimentali potrà essere attenuata da questa dimostrazione clinica. Le condizioni diverse, sotto le quali si sperimenta, potranno essere la causa d'immense modificazioni delle funzioni vitali, e perciò come conseguenza una divergenza di opinione secondo i diversi resultamenti dello sperimento. Ma essendo oramai un fatto determinato dalle ricerche di Laveran, Marchiafava, Celli, Golgi, ecc., che i plasmodi della malaria albergano i globuli rossi, si rende agevole interpretare in questi casi speciali la duplice azione della chinina. Da un canto guarisce la febbre perchè distrude il germe malarico, dall'altro, per l'azione di questo germe, i globuli trovandosi disposti alla dissoluzione, viene facilitata dalla chinina rendendo libera l'emoglobina, dando luogo ad una Emoglobinemia, a cui fan seguito l'emoglobinuria e gli altri fenomeni.

Ma per dar ragione di questi casi speciali, non molto frequenti, dovrà esservi certamente altra condizione addizionale, senza di che il fatto per se stesso rimarrebbe inesplicabile, ed è appunto per questa considerazione, che io credo addebitare la causa prima ad una idiosincrasia speciale, confortata da un fatto di seria importanza, cioè, che il maggior numero dei casi riconoscono una influenza ereditaria.

Da queste considerazioni emerge una conseguenza di somma importanza per la pratica.

La febbre palustre semplice, nei casi d'intolleranza per la Chinina, può facilmente esser vinta da una piccola dose della stessa, come lo addimostrano i fatti clinici registrati in questo lavoro; ed ove mai la dose non sia stata sufficiente, onde evitare ulteriori intossicamenti, potrà esser sostituita da molte altre sostanze antifebrili, come sono l'eucaliptus globulus, il liquore arseniale di Fowler

la salicina, il solfato di berberina, il succo di limone, ecc: e tanti altri succedanei che la clinica ritiene per efficaci, e fra i quali si richiama l'attenzione principalmente sopra gli altri alcaloidi della china *chinidina*, *cinconina* e *cinconidina*, adoperati con molto vantaggio dal Dott. G. Dongall nelle febbri malariche, sull'iniezione dell'acido fenico, giusta la pratica di Dedat e confermata dal Dott. Barberis, non che sugli iposolfiti del nostro chiarissimo Polli, la di cui efficacia nelle febbri da malaria è oggi constatata, ed infine merita speciale menzione il blù di Metilene, e la fenecolla.

La faccenda però è molto diversa trattandosi di una febbre malarica grave perniciosa o comitata. Le piccole dosi di Chinina, che per queste riescono di niuno effetto, potrebbero per l'azione tossica di essa riuscire letali, perchè aggravano le condizioni morbose dell'organismo, per i fenomeni ittero-ematurici che provocano; oltrechè la gravezza di queste febbri è legata a maggiore avvelenamento, o ad un grado massimo di ricettività, e quindi ad una resistenza organica minore. Risulta da questa considerazione clinica, che una data quantità del rimedio, sufficiente per una febbre semplice, non lo è per quella di natura perniciosa, per la quale, attesa la massima malignità che spiega il veleno malarico, per neutralizzare o abortire la sua nociva e rapida influenza, è necessario un valore terapeutico corrispondente, il quale è relativo alla quantità del farmaco, che s'impiega; bisognerebbero in questi casi, a dati uguali, dosi maggiori, qualunque si fosse la via, per la quale il farmaco si somministra.

Il problema clinico in questi casi è del più alto interesse.

Il medico trovasi di rincontro a due elementi tossici, l'uno non meno grave dell'altro per l'azione deleteria che spiegano, *ceteris paribus*, in un modo rapidissimo, e senza un pronto ed efficace compenso terapeutico la morte è certa. Questo veramente è il caso superiore ad ogni altra esigenza terapeutica, che reclama imperiosamente un succedaneo ai preparati di Chinina; ma che spieghi però la stessa efficacia in parità di circostanze. (Questo grande bisogno si potrà sentire da chi si è trovato in cotali dolorose congiunture). Mentre non è così necessario per le altre droghe in generale, come sarebbero, l'oppio, il rabarbaro, la digitale ecc.: le quali, se sotto certe speciali condizioni fisio-patologiche spiegano un'azione velenosa, possono essere sostituite nella loro azione terapeutica.

Ma nelle febbri malariche gravi, quale sarà il succedaneo alla Chinina, quando questa spiega un'azione tossica? Fin' oggi possiamo dire, che la possanza della Chinina contro le febbri perniciose, sanzionata da una lunga esperienza, non è uguagliata da nessun altro farmaco.

7.) *Sviluppo del parossismo Chinico.*—Lo sviluppo del parossismo tossico d'immediata conseguenza all'azione della Chinina, avviene come il farmaco si mette in circolazione. Questo fatto fissa le relazioni di causa ed effetto fra l'azione del medicamento e la forma clinica descritta. Per non calcolare questi rapporti, alcuni hanno riferito erroneamente gli effetti del farmaco alla causa malarica.

Tra l'ingestione del farmaco e l'apparizione dei primi fenomeni tossici, corre un periodo di silenzio, che oscilla dalle due alle sei ore, secondo la maggiore o minore solubilità del preparato. Questo periodo di silenzio è dunque relativo al tempo che s'impiega per il suo assorbimento; avvenuto questo e messo in circolazione il farmaco, l'azione tossica è istantaneamente spiegata.

È adesso un fatto notorio, che qualunque si fosse la via d'introduzione o per la bocca, o per il retto, o per iniezione ipodermica, l'azione del farmaco potrà essere più o meno ritardata, ma l'effetto sarà sempre lo stesso. Ciò mostra che l'operazione tossica si esegue per mezzo del sangue, non esclusa però la possibilità di potersi ottenere per una azione riflessa, avendo il suo punto di partenza dall'estremità dei nervi sensitivi periferici, su i quali la chinina esercita una forte azione (osserv. XII)

Se si calcola frattanto la decorrenza del parossismo della febbre malarica, ben si rileva, che esso non corrisponde col parossismo da Chinina, ed in questa differenza di tempo riesce agevole notare i rapporti colle relative cause, senza disconoscere, che tra le forme sintomatiche delle due intossicazioni (Chinina, Malaria) non esiste alcuna analogia.

Questi particolari certo non possono sfuggire all'attenta osservazione del Clinico.

8.) *Antitodi alla Chinina?*—La singolare coincidenza di questa azione tossica della Chinina colla infezione malarica è del più alto interesse nella pratica medica.

È possibile, come già abbiamo dimostrato, scongiurare gli effetti tossici della Chinina sospendendone l'uso; ma è ben ancora necessario, che una febbre malarica grave esige indispensabilmente un compenso terapeutico corrispondente.

L'importanza del caso mi ha messo sulla via di sperimentare con rimedi diversi.

Dei succedanei alla Chinina non è da parlarne; per quanto si conosce, non siamo ancora alla portata di possedere un rimedio che possa sopprimere l'azione della Chinina nelle febbri malariche. Ho preso dunque altro indirizzo colla sicurezza di non poter ottenere un risultato definitivo, ma nella speranza di aprire una via per la quale forse altri, più competenti di me, sarebbero riusciti nello intento.

Mi promisi trovare un antidoto per controbilanciare l'azione tossica della Chinina. Non avendo una guida sicura scientifica era d'uopo servirmi della clinica, e così dietro molteplici esperimenti, potei convincermi che l'oppio con i suoi derivati meritava la preferenza, ma da non potersi affatto generalizzare; nei pochi casi poi dove potei mettere ad esperimento la combinazione della Chinina con l'oppio, in un caso solamente, il risultato fu favorevole e ben inteso che la dose della Chinina non oltrepassava il mezzo grammo.

Ultimamente nella Rivista Clinica e terapeutica (\*), il Dott. V. Coglitore in una nota, faceva osservare come nei casi d'intossicazione, il Chinino unito all'Oppio ed alla Ergotina veniva benissimo tollerato.

Solfato di Chinina.	.	.	.	.	gr. 0,75
Ergotina Bojean	.	.	.	.	» 0,30
Oppio	.	.	.	.	» 0,05
f. c. 3.					

Da prendersi coll'intervallo di una ora.

Da questi pochi fatti certamente non si potrà dedurre una legge generale di antagonismo fra l'oppio e l'azione tossica della Chinina; resterebbe a dimostrare se aggiungendo l'ergotina all'oppio i risultati sarebbero migliori.

---

(\*) Anno XI, n. 3 1889 — Dell'Intossicazione chinica e dei mezzi per prevenirla.

È necessario dunque fare degli esperimenti su larga scala, e di studiare ancora l'azione di altre sostanze in opposizione all'azione tossica della Chinina, ed è indispensabile, che le conclusioni siano coerenti ai risultati di una sperimentazione eseguita sotto molteplici condizioni, e non guidate da un concetto teorico qualunque.

Generalmente è risaputo, come l'esperienza sovente dimostra la falsità di una teoria, che nulladimeno serve di base alla pratica. Si suppone generalmente, che quando una droga esalta una funzione, ve n'è una altra per diminuirla e così gli effetti della prima vengono neutralizzati dalla seconda. Frattanto non è sempre così: la stricnina p. e. eccita evidentemente i nervi motori, ed il curaro li paralizza; nondimeno le azioni fisiologiche di queste sostanze sono lontane dal neutralizzarsi l'una coll'altra.

Avvelenate un animale prima con la stricnina e poi col curaro, lungi dal ristabilire lo stato normale voi non avete fatto che raddoppiare la certezza della morte (Bennett).

La fisiologia sperimentale (Valentin, Bernard) e la clinica confermano ad evidenza questo fatto. Il curaro diminuisce l'eccitabilità periferica esagerata dall'azione della stricnina, ma a dose maggiore spiega un'azione letale analoga a quella della stricnina, producendo la paralisi della midolla allungata.

Nella singola azione di ciascuna droga, considerata isolatamente, è da osservare, che avendo ognuna un'azione elettiva o per certe parti del sistema nervoso, o per elementi di altra natura, ciascuna alla sua volta spiega un effetto diverso; per conseguenza i centri ove agisce il curaro, non sono quelli della stricnina, e quelli della Chinina non sono quelli dell'oppio. La proprietà anatomico-fisiologica diversa sarebbe dunque una ragione per l'effetto contrario delle droghe di opposta azione, e pure il fatto non è costante: questa legge sotto peculiari condizioni fisio-patologiche spesso fallisce; dimodochè la quistione dell'antagonismo fra l'azione di certi veleni e medicamenti è un argomento della più alta importanza e reclama nell'interesse della pratica uno studio serio e circostanziato.

Ed oggi ritengo, sotto questo punto di veduta, di essere interessante tale studio per la Chinina, mentre non si conosce farmaco superiore alla stessa per la sua azione specifica contro le infermità malariche.

Il fatto che la chinina in certi casi produce strani fenomeni, clinicamente direi non è nuovo, ma se n'è parlato sin qui così vagamente e così superficialmente, quanto non si sapeva nulla di concreto; s'è parlato di molti fenomeni strani come anche è accaduto a me di osservare, ma della forma morbosa da me descritta, non si sapeva nulla di preciso, prima che fossero state pubblicate queste mie osservazioni, e se taluno ha parlato di qualche fenomeno relativo all'azione della chinina è stato non curato, per non averne precisato il valor clinico.

Zimmer ha conosciuto, che i lavoranti, i quali erano occupati alla polverizzazione della china china, erano attaccati di una febbre particolare, che designa sotto il nome di *febbre di china china*, ma le osservazioni dello Zimmer sono state ritenute per inconcludenti. Altri ha riferito qualche caso analogo ai fatti da me esposti, ma non solo non ha incontrato il favore dei medici, ma ha suscitato bensì dei sospetti, come è accaduto al Cacherè, per avere riferito l'osservazione di una ragazza a cui la chinina a piccole dosi produceva ematuria, e si accusò al proposito di negligenza, perchè trattandosi di donna, la mestruazione poteva confondersi colla nefrorragia. Ma questa confusione al certo non potrà accadere per i fatti da me riferiti. Altri infine hanno citato casi di ematuria (Monneret Duchassaing ecc.) ma piuttosto come oggetto di curiosità e non come fatti, che reclamano un serio esame.

Sicchè mi lusingo, che le osservazioni più numerose in questa seconda memoria, e come risultamento esclusivo della mia personale esperienza, sono sufficienti a poter convincere e richiamare su di esse l'attenzione dei medici, trattandosi di venire meno talvolta il farmaco il più sicuro, che la terapia possiede.

Se fatti simili, quali sono i sopra esposti non sono stati osservati in altri luoghi marazzosi ed infetti (\*) e fuori l'ambito Siculo, non so a quale circostanza debba riferirsi; forse il tempo e l'osservazione potran rispondere a questo giusto ed importante quesito; posso bensì rendermi responsabile delle mie osservazioni, le quali

---

(\*) Fatti simili quali sono i sopra esposti non potevano, sfuggire di leggieri all'osservazione ed attenzione dei pratici che esercitano particolarmente nei luoghi marazzosi ed infetti. (Sperimentale op. cit.)

sendo le medesime replicate colla identica uniformità, da me in precedenza con precisione e chiarezza dimostrate, ad imitazione dell'Ippocrate romano mi fu ardito rispondere: *In Sicilia scribo ed in aere Siculo.*

Potrei dunque fermamente dichiarare, che non àvvi sin qui altri, che possa contendermi il primato delle osservazioni desunte dai gravi e singolari effetti della chinina, stantechè tutti prima d'ora o ne tacquero o li confusero con quelli della febbre miasmatica. Tuttavia, se io mal non mi avviso, stimo, che i motivi, per cui siffatto fenomeno sia sfuggito all'osservazione degli uomini dell'arte salutare, debbano ascriversi; al dubbio sul vero rapporto del fenomeno con la causa d'onde emana; alla incertezza di questo istesso fenomeno, se mai sia accidentale e ad un tempo indipendente dal morbo, che si deve combattere, o riferibile ad una alterazione morfologica di quegli organi, la di cui funzione si mostra lesa; all'analogia nella sua espressione clinica con un accesso di febbre intermittente comitata; non che alla rarità dei casi.

L'errore delle più triste conseguenze, in cui talvolta ci trascina la clinica, è appunto quello, che deriva dalla falsa interpretazione dei fenomeni morbosi in rapporto al significato fisio-patologico e patologico non solo, ma soprattutto in rapporto alle cause, che di sovente sfuggono all'oculata osservazione dei medici. Causale di tanto traviamiento si è la credenza, e per dir più forte, quella prevenzione desolante di stimare impossibile lo sviluppo di un fenomeno in relazione con una data causa, a ciò indotti dal fatto sperimentale negativo sugli animali sottoposti all'azione di quel dato rimedio.

« Les sciences physiques et physiologiques, dit M. Guersant (Dict. de Méd. t. 29, p. 610), et l'experimentation sur les animaux sont d'excellents guides pour diriger le médecin dans l'étude si difficile de la thérapeutique. Mais l'observation clinique est l'unique moyen d'appréciation des effets thérapeutiques et la statistique le seul à l'aide du quel on puisse se rendre compte de la valeur des expérimentations. Le médecin staticien ne doit jamais, toutefois, perdre de vue que dans le problème si complexe des effets thérapeutiques il y a toujours un élément de la combinaison qui nous est plus ou moins inconnu et que nous échappe: c'est la connaissance exacte de



l'idiosyncrasie ou de l'individualité que vient sans cesse modifier les autres éléments des calculs, et qui nous laisse toujours dans celui des probabilités. »

## VII.

### Diagnosi.

Credo indispensabile finalmente fermarmi sui caratteri precipui di questa speciale azione della Chinina, per venire poi a capo delle differenze capitali, che distinguono questa forma morbosa da altre forme analoghe, suscitate da cause diverse, che omisi a torto nel primo mio lavoro, fidandomi della chiarezza e precisione dei fatti esposti; ritenendo d'altronde come massima infallibile, che i fatti potranno suscitare bensì più o meno congetture per la rispettiva interpretazione, ma quasi mai dubbio sulla loro realtà, molto più quando questi vengono osservati ripetutamente in clinica e colla medesima uniformità.

Questa omissione, se contribuì per un momento nella mente di alcuni a mettere in forse fatti, che la clinica ne aveva già ripetutamente confermata la esistenza, certo che non fu la sola; la maggiore fra tutte ritengo essere stata quella, che colpisce l'amor proprio nell'interesse dello esercizio professionale.

La *ematuria* e la *itterizia* sono due fenomeni che meritano la maggiore considerazione.

Nella febbre da Chinina, la colorazione delle urine è uno dei fenomeni che colpisce soprattutto l'attenzione, e costituisce il fatto il più importante. Essa è dovuta, come abbiamo dimostrato alla presenza dell'emoglobina, accompagnata talvolta da ematuria provocata sempre da una congestione renale, durante il passaggio dell'emoglobina stessa. Certo, che non essendo costante l'ematuria, favorisce l'opinione di coloro, che la negano assolutamente, essendosi trovati essi nella possibile condizione di avere osservato quei casi in cui realmente era assente; ma importa sul proposito far rilevare, che il fatto notevole a tenersi presente, si è, che i globuli per lo più sono disfatti e formano la più gran parte del detritus. L'importanza però non è costituita dalla presenza della sola emoglobina o dalla coesistenza di altri elementi del sangue; questi risultati diversi, che nel fatto

possono averſi, ſono relativi al grado diſſolvente minore o maggiore che la Chinina ſpiega ſul ſangue e quindi al complesso di tutti i fenomeni che vi ſi associano, fra i quali prevale la febbre.

Ma prima di venire a queſto esame, credo indiſpenſabile richiamare i rapporti tra lo ſtato fiſico-chimico dell'orina col parossiſmo chinico.

In primo luogo importa conoſcere, in quali condizioni fiſico-chimiche ſi trovano le orine prima e dopo il parossiſmo chinico. Noi abbiamo fatto rilevare queſti rapporti, che rappresentano la maggiore importanza dell'argomento, ed ecco quanto riſulta da tutte le oſſervazioni.

Io ho iſtituito queſto esame nelle diſſe evenienze, nelle quali ho potuto praticarlo; l'occasione poi di altri due caſi clinici, oſſervati nella Clinica medica, mi han dato l'agio continuare le ricerche chimiche ſulle orine, eſaminandole in epoche diſſe, come ſarò per dire. In generale eſſe, nella loro compoſizione prima di uſare i preparati di chinina, preſentano le qualità dell'orina normale. Sicchè la diſſerenza, tra queſte orine e quelle del parossiſmo chinico, ſtà nella preſenza in queſte ultime di alcuni elementi eſtranei, che ſono l'emoglobina, l'albumina, i pigmenti biliari (quando coeſiſte la itterizia) la Chinina.

Queſti elementi, non proprii dell'orina normale, nella loro quiddità ſempre coeſiſtono col parossiſmo chinico, nè ſi riproducono toſtochè queſto ſi è dileguato. La febbre malarica potrà ripetersi per un tempo più o meno lungo, ma quegli elementi nelle orine non ſi faranno oſſervare più (oſſerv. VIII, IX), ma ſi renderanno oſtendiſibili ſe ſi ritornerà all'uſo della Chinina. L'orina dunque, durante l'acceſſo malarico e prima di uſare i preparati di Chinina, preſenta coſtantemente i caratteri di un'orina preſſochè normale. Baſta fiſſare l'attenzione ſulle due oſſervazioni ſtudiate in clinica (XV, XVI.) in cui, dopo quattro giorni di apireſſia completa, abbiamo ſperimentalmente provocato un acceſſo Chinico colla nota forma ittero-ematurica.

La ematuria, come conſeſuenza della Chinina, come ho ſpiegato per l'avanti, non è ſtata per il paſſato aſſolutamente ſconosciuta.

Ma in queſti caſi deſcritti, è uopo notare che l'ematuria ſi

addebita ad un'azione irritante della chinina. Ora se si paragonano i fenomeni relativi a quei casi, in cui la chinina possibilmente potrebbe esercitare un' azione irritante negli organi genito-urinari, con quelli osservati nelle osservazioni registrate in questo lavoro, si trova una diversità rimarchevole.

In quest' ultimi l' emissione della orina è scompagnata da qualunque fenomeno subbiettivo, l'atto del mingere è facile, e giammai stentato o doloroso; l' ematuria si osserva finchè la Chinina si mantiene in circolazione; colla defervescenza del parossismo chinico corrisponde la mancanza dell' emoglobina e della Chinina nelle orine. Avviene tutto il contrario nel primo caso: il fenomeno subbiettivo bruciore, ardore, o dolore che fosse, esiste sempre con orine scarse ed il sangue si mantiene più o meno lungamente e non mai in rapporto alla durata della azione della Chinina: trattasi di vera emorragia.

La *itterizia* nella sintomatologia dell' intossicazione chinica rappresenta il secondo fenomeno importante sotto l' aspetto patogenetico e clinico.

Essa non si osserva indistintamente in tutti i casi, ma segna piuttosto i gradi massimi di avvelenamento della Chinina e perciò incontrasi più frequentemente nei casi gravi.

Lo sviluppo della itterizia è rapido, ordinariamente si svolge nel periodo di reazione, contemporaneamente vi è copioso vomito di bile, e le feci non si mostrano mai scolorate. La persistenza dell' itterizia è breve, ordinariamente infra i 6 giorni si dilegua.

Questa itterizia anzichè epatogena, da taluno potrà ritenersi come ematogena. Tenendo presente la sua rapida manifestazione senza fenomeni locali subbiettivi nè obbiettivi al fegato, il difetto di uno scoloramento completo delle feci, la presenza della ematina e dell' albumina nelle orine, lo credo, sono criteri di qualche valore per farci inclinare a credere, che questa itterizia possa avere origine dalla distruzione dei globuli sanguigni, agendo la chinina come sostanza settica al pari di altri elementi (come il morso della vipera, acido arsenioso, la setticemia, la febbre gialla, ecc.,)

Ma oltrechè l' itterizia ematogena oggi debba assolutamente escludersi, ho ritenuto sempre nel caso nostro, che essa sia epatogena, attesa la immensa bile emessa per vomito e diarrea. Il fegato

in questi casi produce una bile abnorme ed atta a riassorbirsi; succede una vera policolia occasionata dalla proprietà alterata del sangue, e soprattutto, secondo me, dalla paresi dei centri nervosi vasomotori. E giusto, come dice Stadelmann la dissoluzione del sangue è bensì la causa fondamentale, ma che agisce per l'intermezzo del fegato, il quale, per l'alterata proprietà del sangue, produce una vera ipersecrezione; è spiegabile perciò in un modo più naturale il vomito di bile e la diarrea biliosa.

In altri termini: il disfaccimento di un certo numero di globuli rossi nella circolazione, esclusa la itterizia, potrà darci la ragione di molti fenomeni morbosi consecutivi. La sola presenza dell'emoglobina nel siero del sangue però non potrà essere la causa unica di tutti i fenomeni che si svolgono, ma la chinina, oltre l'azione dissolvente, deve esercitare in grado maggiore un'azione paralizzante su i centri nervosi vasomotori, dal momento, che vi possono essere casi di sola ematuria, senza febbre, senza itterizia, senza salivazione, ecc.

La itterizia coincide sempre con la emoglobinuria; succede all'azione immediata della Chinina e fa parte prevalente dei sintomi del parossismo chinico; si dilegua ordinariamente in pochi giorni, o pure persisterà più o meno lungamente se i parossismi chinici si ripeteranno. Ma cessato l'uso della Chinina, non si manifesterà più nuova itterizia, quantunque gli accessi della febbre malarica si ripeteranno.

Da quanto ho esposto si potrà adunque conchiudere, che i sopradetti elementi morbosi costituiscono la espressione sintomatica la più importante della intossicazione per la Chinina. Essi si legano indubitatamente all'azione di questo farmaco; si ripetono quante volte la suindicata droga viene somministrata, e non si manifestano con gli accessi della febbre malarica, che precedono la somministrazione della Chinina, nè con quelli che seguono ad un parossismo chinico. (V. osservazioni).

Importa adesso esaminare per quanto ci è permesso, lo *stato organico e funzionale del fegato, dei reni e della vescica*.

Mi sono ancora seriamente occupato della sede dell'emorragia dell'apparecchio genito-urinario, e per conseguenza dello stato anatomico degli organi rispettivi.

La origine di questa emorragia desunta dai soli caratteri chi-

mici e microscopici delle urine è difficile a determinarsi, e sebbene la reazione acida delle stesse, il colore rosso bruno o nerastro che presentano, la perfetta miscela del liquido sanguigno colle urine, ed il poco o niun sedimento limitano più per una nefrorragia, anzichè per una urocistorragia, pure non possono sfuggire al serio esame della critica. Ma se questi diversi caratteri si mettono in rapporto con quelli, che hanno diretta dipendenza dai reni, quali sono principalmente il peso doloroso alle regioni lombari, e l'abbondanza delle urine miste a sangue, non è da mettersi in dubbio la sede renale della suddetta emorragia; mentre da parte della vescica non abbiamo mai notato alcun fenomeno subbiettivo nè obbiettivo.

Lo stato anatomico dei reni può subire delle alterazioni consecutive transitorie delle quali parleremo in seguito estesamente. (\*)

Lo stesso posso dire del fegato per rapporto all'itterizia.

La rapida apparizione della stessa, la sua corrispondenza con gli accessi della tossicemia chinica, l'assenza di fenomeni locali subbiettivi ed obbiettivi riferibile ad uno di quei processi comuni acuti e cronici, con cui la itterizia frequentemente coincide, la integrità insomma del fegato prima e dopo le sofferte intossicazioni, bastano per non mettere in dubbio lo stato sano di quest'organo e riferire quel disturbo funzionale ad un processo morboso transitorio come per lo avanti ho significato.

Dopo aver analizzato singolarmente i fenomeni prevalenti della intossicazione chinica, è indispensabile adesso considerarli complessivamente, per studiare con quale altra malattia potrà possibilmente confondersi.

Le possibilità morbose che presentano molta analogia con la stessa sono la *febbre malarica ittero-ematurica* e l'*emoglobinuria parossistica*.

La differenza, che passa tra gli effetti della Chinina e quelli del veleno malarico, si desume da quei criteri, che sono la necessaria conseguenza dei fatti.

Non vi è dubbio, che corre molta analogia tra gli effetti dell'azione deleteria della Chinina, e quelli del veleno malarico. La

---

(\*) Vedi articolo nefrite acuta con consecutiva uremia ecc.

forma clinica della prima complessivamente riguardata, non che il modo come si sviluppa e compie le sue fasi, non lascia a dubitare che possa dipendere da quest'ultimo; ma questa incertezza onninamente sparisce di fronte alla patogenesi.

I fenomeni morbosi, dipendenti dall'azione tossica della Chinina, sono per la loro intensità, durata e termine, subordinati esclusivamente all'azione della stessa. Talchè lo sviluppo del parossismo febbrile stà in continuo nesso genetico con la causa Chinina, e l'infermo febbricitante e presenta quei fenomeni di già noti, finchè dura l'azione di questo farmaco. Infatti, la febbre con tutti i fenomeni concomitanti o non si osserva più, o si protrae, o cresce in intensità, secondochè sia stata rimossa la causa, o pure siasi continuato l'uso a dosi minime o elevate. In generale possiamo affermare, che i fenomeni provocati dalla Chinina persistono finchè la stessa si mantiene in circolazione, diminuiscono con la emissione successiva di essa e cessano quando è completamente eliminata, restando come postumi la itterizia, l'anemia, la prostrazione delle forze.

Osservo inoltre, che la confusione tra la febbre malarica e la febbre chinica, poteva essere possibile a parità di circostanze, e specialmente esistendo analogia tra la forma sintomatica di esse; tanto essendo possibile per le febbri intermittenti comitate, le quali possono vestire forme assai svariate e le più strane, non esclusa quella propria della intossicazione chinica; facile quindi ad accadere trattandosi di febbre intermittente ittero-ematurica. È d'uopo però qui dichiarare, ed il lettore potrà desumerlo dalle osservazioni qui annesse, che non mi è stato dato mai osservare tali caratteri nelle febbri intermittenti prima dalla somministrazione della Chinina, nè in quelle, che si sono continuate dopo terminato il parossismo provocato da questa.

Aggiungo ancora che le febbri malariche da me trattate sono state tutte semplici, ad eccezione della prima osservazione, che fu perniciosa ma non comitata, oltre i due casi di Nevralgia faciale periodica, in cui succedettero accessi febbrili ittero-ematurici provocati dalla Chinina. Trattandosi quindi di febbri malariche semplici, di larvate nevralgiche, non è possibile una confusione tra gli effetti della Chinina con quelli del veleno malarico a parvenze semplici, come non lo è per tutte le febbri gravi comitate, che si allontanano

per la loro forma clinica da quella dell'intossicazione per la Chinina. Invero quale analogia passa, tra le febbri malariche registrate in questo lavoro, nelle quali la espressione sintomatica è limitata alle sole modificazioni della termogenesi, con le note particolari degli stadi relativi al parossismo della febbre intermittente semplice, e la febbre successa all'azione pirogena della Chinina, quando nella prima mancano tutti quei fenomeni morbosi speciali a quest'ultima causa, fra i quali sono prevalenti la *ematuria* e la *itterizia* di cui mi sono occupato precedentemente?

Laonde ne deriva, che se per poco ci esimiamo dalla somministrazione di questo farmaco, la febbre intermittente semplice continuerà nella sua primordiale semplicità e sgombra affatto dei fenomeni lamentati in quella, che segue immediatamente all'azione della Chinina. Sono più eloquenti e superiori a qualunque ragionamento le osservazioni cliniche riferite in questo lavoro, le quali dimostrano con tutta evidenza, che le febbri intermittenti, che si sono trattate, mai hanno presentato la forma comitata ematurica, nè ittero-ematurica. Arrogli all'anzidetto altra prova clinica di grande conseguenza, che si trova menzionata nell'osservazione x dimostrante, che tali risultamenti tossici del farmaco in parola, anche emergerebbero quante volte come profilattico fosse somministrato; il quale assunto viene spalleggiato dalle febricitazioni malariche recidive di un altro paziente (osserv. III), che con cinque centigrammi di solfato di chinina dato dai congiunti all'insaputa del paziente, e quando non aveva più febbre, dopo qualche ora, svilupparono un parossismo chinico di non lieve intensità, accompagnato ad ematuria ed etterizia; ed aggiungo finalmente a tutto ciò le prove sperimentali eseguite ripetutamente nei due casi ricevuti in Clinina (osserv. xv, xvi).

Pare adunque da non potersi mettere in dubbio, che questa forma morbosa speciale si lega all'azione della Chinina e non a quella del veleno malarico, come risulta dai rapporti di causalità e dalle forme delle intermittenti, in cui è stato osservato questo avvelenamento chinico; su quali argomenti non credo che alcuno possa dare giudizio in contrario.

Dall'anzidetto nasce per giusta illazione, che le mie osservazioni cliniche, corroborate oramai da una casuistica più estesa, sanzionano solidalmente la conclusione, *che tali effetti si sono confusi con*

*quelli della febbre miasmatica, che si voleva combattere, e sono così trascorsi, inavvertiti ed indistinti. (\*)*

E qui cade in acconcio ripetere quel grande assioma di Cullen, che in Medicina vi sono più fatti erronei che teorie false.

Dietro ciò, credo mio debito confessare, che dopo l'inflessa osservazione di molti anni e dopo avere atteso con scrupolosa attenzione allo svolgimento delle febbri malariche, tanto acute che croniche, non mi si è presentata mai l'occasione di osservare la febbre ittero-ematurica da malaria in queste provincie siciliane. Non nego però la sua esistenza, ma ritengo essere abbastanza rara non solo in Sicilia, ma anche in altre regioni del Continente Italiano, dal momento che la letteratura medica Italiana registra raramente qualche caso.

Di vero la febbre *ittero-ematurica da malaria* è una varietà importantissima. Dessa quantunque rara nelle nostre regioni, è conosciuta e descritta da parecchio tempo, come una forma morbosa insorta sotto la influenza della infezione malarica, propria più particolarmente delle contrade calde *intertropicali*.

Devonsi principalmente ad alcuni medici della marina francese le prime descrizioni di siffatta piressia; così Lebeau e Daublè furono i primi a farne la distinzione, in seguito è stata attentamente studiata da Dutraulau e da Lherminier nei loro viaggi alle Antille e più tardi anche da Pellarain. Al Senegal essa è stata oggetto di attente osservazioni, principalmente dal Bautheleny, Benoit e dal Berenger Feraud.

Dagli studi di questi autori e di molti altri ancora, risulta chiaramente, come essi siano riusciti a dare l'impronta costante di siffatta piressia caratterizzata anzitutto dal suo tipo ordinariamente intermittente o remittente. È dessa una forma morbosa, la quale si associa a fenomeni biliosi, cioè ad un' *ittero* comunemente intenso, che si sviluppa, quasi sempre all'inizio degli accessi, nel mentre le orine cariche di albumina e intensamente colorate in rosso o in nero, offrendo scarsamente la reazione dei pigmenti biliari, sovrabbondano significativamente di una grande quantità di *Emoglobina*.

---

(\*) . . . . . È forse questo addivenuto perchè tali effetti si sono confusi con quelli della febbre miasmatica che si voleva combattere, e sono così trascorsi inavvertiti e indistinti? » ( sperimentale Firenze 1897. )



Nei casi più gravi, oltre ad uno svolgimento rapido ed intenso di siffatti sintomi, notasi una certa tendenza ad uno stato tifico che getta l'infermo in un profondo collasso, determinando la morte per i fatti propri ad una intossicazione *uremica*.

È a notare però in siffatte descrizioni, come il fatto più importante a ritenersi sia quello dello sviluppo di essa sempre in regioni paludose e in soggetti, i quali colpiti dalla causa malarica, hanno sofferto precedentemente degli accessi reiterati di febbre intermittente semplice.

Sul valore intimo delle molteplici descrizioni dei summentovati autori è a considerare, come potendo in qualche caso, i sintomi d'ordine secondario presentare delle leggere varianze, sia sulla predominanza del tipo febbrile o sulla intensità dell'ittero e dei vomiti biliosi, sia sulla colorazione delle orine più o meno cariche del principio ematogeno o sulle diversità di grado di tumefazione degli organi interni (fegato e milza principalmente), come fatto generale però il carattere del processo, date piccole varianze, è sempre costante e comune al quadro sintomatico classico di siffatta modalità morbosa.

Per una tale esplicazione fenomenica nella febbre *ittero-ematurica*, si è portati ad ammettere due forme principali della stessa: una forma *completa*, cioè, in cui i fenomeni tutti si estrinsecano con uniformità di carattere e di grado, in tutto il decorso della malattia; ed un'altra forma *incompleta* in cui pur mancando certi sintomi, ovvero accennandosi in modo più mite, può il quadro dei fenomeni essere assorbito di qualche intercorrente complicanza morbosa.

Tralasciando la descrizione delle singole varietà, per le quali il carattere della febbre mostrasi velato ed oscurato da altre complicanze, faremo rilevare i caratteri più salienti della prima cioè a dire della forma così detta *completa*.

Nel maggior numero dei casi, la febbre *ittero-ematurica* è preceduta da più accessi di febbre intermittente semplice e più frequentemente in seguito alle febbri antiche e molte volte recidive (Pel-larain). Essa si manifesta d'ordinario dopo un'intervallo apirettico di uno o due giorni, come trasformazione dei preesistenti accessi regolari a tipo quotidiano, terzenario o quartanario. Qualche volta è vero, si mostra dopo un periodo di apiressia più lungo, ma raramente mostrasi di colpo, senza essere preceduta da uno o più ac-

cessi semplici premonitivi e quando ciò avviene, insorge alla stessa ora sempre degli accessi prodromici, solo qualche volta un po' anticipata, ovvero ritardata (Corrè). Intensi brividi aprono ordinariamente la scena e contemporaneamente quasi appariscono *l'emoglobinuria e l'itterizia*. La temperatura si eleva come negli accessi comuni a 40 e 41 e con essa il polso accelera fino a 100 e a 120. La pelle diviene secca e l'infermo prova un senso di penosa cefalalgia ed una ambascia alla respirazione. Accusa inoltre dei dolori più o meno intensi alle regioni lombari, che s'irradiano spesso lungo il bordo delle costole; ha nausea dapprima e poscia vomiti incessanti di materie biliose e talvolta diarrea. La emissione delle orine si fa facile, quantunque nel complesso la loro quantità può ritenersi diminuita, esse si presentano di un colorito rosso e qualche volta rutilante come di sangue puro; sono d'ordinario albuminose e contengono, oltre a grande quantità di *emoglobina*, un eccesso di detrito di cellule epiteliali più o meno granulose (Corrè).

Spesso gli accessi, che si succedono al primo, sono frequenti e numerosi, però l'intervento di una pronta ed opportuna medicazione chinica è sempre quella, che quasi subito ed efficacemente modifica o allontana il tipo della febbre, ovvero lo regolarizza in senso più mite e del tutto semplice.

Quando la terminazione è favorevole, per l'opportunità principalmente della cura, le remissioni si mostrano sempre più accennate e diventano più lunghe, i vomiti diminuiscono, le forze si rialzano, le orine ripigliano il carattere normale e l'ammalato rientra in uno stato di soddisfacente benessere e di convalescenza. Quando l'esito è fatale tutti siffatti sintomi si accrescono d'avantaggio e l'infermo muore ordinariamente verso il 6° e 7° giorno con tutti i sintomi del più profondo collasso (Corrè).

Questa febbre, più frequentemente nelle contrade calde del sud, è in rapporto con le condizioni telluriche locali, cioè con lo sviluppo della malaria. A quanto pare, evvi anche una suscettibilità individuale in siffatte località legata più alla razza, di quanto non alla specialità del principio infettivo, la quale, sotto l'influenza della malaria, risveglia più opportune la idiosincrasia particolare allo sviluppo di siffatta affezione, dopo diversi accessi di febbre intermittente semplice; per essa le ricadute sono frequenti, e la suscettibilità in-

dividuale opportunamente combattuta con i preparati di china, contribuisce allo sviluppo della stessa.

Dopo questa descrizione, così a sommi capi vergata, tratta dal Corré, riesce anzitutto molto facile rilevare come essa sia perfettamente di accordo in molti punti con l'intossicazione da chinina. E riferendoci a quanto ha scritto il Pellarain, noi siamo d'avviso, che molti casi d'intossicazione chinica si sono confusi colla febbre ittero-ematurica da malaria.

Tralascio adesso intrattenermi su quelle ematurie ed emoglobinurie, che possono avere origine da cause morbose ed avvelenamenti diversi, le quali quantunque possono avvenire in soggetti malarici o svilupparsi in regioni dominate dalle medesime condizioni telluriche, non è possibile che avvenghi una confusione con l'emoglobinuria da Chinina, perchè l'insieme dei fenomeni attentamente esaminati e le condizioni etiologiche, che ne favoriscono lo sviluppo diradano ogni esitanza per nettamente differenziare l'uno dall'altro stato patologico. Ma le più importanti distinzioni ad assodarsi bene riguardano l'emoglobinuria parosistica a frigore e la febbre ittero-ematurica da Chinino, la quale sebbene presenta molti punti di contatto con questa ultima in modo da confondersi, pure vi sono rilevanti elementi, che fissano in un modo indiscutibile la differenza fra questi due tipi morbosi.

Per la prima l'influenza climatica è stata già dimostrata da uno esteso numero di osservazioni sul proposito, e oltre il contributo dell'infezione malarica, ben altri momenti costituzionali (la sifillide soprattutto) sembra aversi un valore indiscutibile nello sviluppo della stessa. Gli accessi in essa ad intervalli atipici, irregolari, e variabilissimi avvengono sempre sotto la medesima influenza jemale; la febbre non è mai elevata e la stessa tumefazione della milza non è costante, o se esiste, per accidentali antecedenti malarici è ordinariamente di leggero sviluppo.

In questa la potenziale suscettibilità si svolge col concorso di occasioni accidentali, freddo, esercizi, ecc. dove la cura ha i suoi effetti efficacissimi combattendo la causa specifica efficiente ed abituando gl'infermi all'azione delle suddette influenze esteriori.

Riassumendo quanto abbiamo detto, possiamo concludere, che essendo l'emoglobinuria, un fenomeno in certi casi dipendente dall'azione speciale della chinina in alcuni individui stati colpiti anch'essi

precedentemente dalla causa malarica, così a considerarla sotto il punto di vista semiologico differenziale, riesce di somma importanza il paragonare questa sotto il rapporto clinico, con la febbre ittero-ematurica prodotta dall'esclusiva influenza malarica. Nell'una e nell'altra forma d'emoglobinuria lo stato chimico dinamico del sangue è quasi identico, ed è subordinato sotto la influenza della causa discrasica ad una particolare emoglobinemia. In ambo i casi, sorge comune un fenomeno generale, qual'è la febbre con caratteri assai analoghi nel suo svolgimento termico, e un'altro fatto riferibile al colorito itterico più o meno intenso della pelle, non ché altri disturbi e fenomeni subiettivi da costituire in apparenza due stati febbrili identici nei loro caratteri esteriori ed obbiettivi.

Nel fatto etiologico la differenza è massima, anzi diametralmente diversa, tanto in rapporto allo sviluppo, quanto in rapporto al decorso e alla cura soprattutto, nella febbre ittero-ematurica palustre, ogni fenomeno è subordinato all'influenza del principio malarico, esclusivamente omogeneo alla espressione sintomatica di questa causa infettiva e dove il chinino ha la più indiscutibile efficacia e tutto il merito e il trionfo d'un agente specifico.

Nella seconda invece, nella febbre ittero-ematurica da Chinino, è lo stesso chinino quello che provoca la febbre; ed in questo caso l'insorgere d'ogni singolo fatto non è più legato al tipo della piressia, ma è tutto riposto nella particolare azione del Chinino qualunque ne sia la quantità; e come tale è nelle nostre mani è nella nostra volontà il ripeterlo. In siffatti casi il rimedio non più cura e trionfa, ma muore e persistendo ammazza. (osserv. I e XIII)

L'insieme di tutti questi fenomeni morbosi tossici non è certamente proprietà intima del farmaco, nè riferibile alle sue forti dosi e tanto meno alle piccole o alla febbre malarica in se stessa, nè allo interesse organico di alcun viscere, ma è un fatto morboso speciale legato alla occulta suscettibilità di alcuni individui, la quale giammai prevedibile, costituisce la forma clinica originale con tipo costante di questa speciale emoglobinuria.

## VIII.

1°) Dopo i fatti esposti credo utile fermarmi su alcune conside-  
razioni patologico-cliniche.

Brevi Considerazioni.

La Chinina come ogni altra droga per la eccessiva quantità può spiegare un' azione tossica. Era questo un fatto conosciuto, ma che non ha nulla di simile con i fatti registrati in questo libro, presso i quali la Chinina, sotto speciali condizioni estranee al consumo eccessivo della stessa, ha agito come sostanza pirogenetica a qualunque dose.

Ma sotto quali condizioni si determina questa speciale azione della Chinina? Tale ricerca non è senza ostacoli, e perciò non ho la pretensione di credere risolta la questione con quelle congetture, che sarò per esporre; le quali quantunque si volessero ritenere per tali, pure non lasciano di avere un lato del vero, non essendo che una legittima conseguenza dei fatti clinici stessi.

Forse altri, più fortunati di me, potranno dare più ampia e più fondata spiegazione, ma ciò non toglie nulla alla veridicità del fatto clinico.

Il punto più oscuro e più controverso della patologia è il rapporto che lega i morbi colle cause, ed il modo come queste agiscono. Possiamo dichiarare francamente sotto questo riguardo, che oggi non se ne conosce più di quanto ne sapevano i nostri antecessori; e se la Battereologia ci ha messo su di una nuova via, pure non ancora siamo in grado di potere dedurre in ogni caso conclusioni definitive.— Ritornando all' argomento ecco i miei pensamenti.

La causa prima che favorisce questa speciale azione della Chinina è *congenita*: la *individualità* in *antitesi coll' azione fisiologica della Chinina*.

Lo avere osservato questo fatto in diversi membri della medesima famiglia giustifica l' influenza *ereditaria*. Gli elementi organici suscettibili, i quali riportano questa maggiore vulnerabilità in presenza della Chinina, sono i globuli sanguigni ed il sistema nervoso vasomotore. È da credere però che questi elementi trovansi in un grado di resistenza non uguale in tutti i casi. Questa diversa resistenza, che non è possibile poter precisare sperimentalmente, potrà renderci ragione perchè in taluni individui l' intossicamento per la Chinina corrisponde dopo la prima somministrazione del farmaco, ed in altri dopo un consumo più o meno grande, in seguito a ripetute infezioni malariche. Qualunque si fosse però la ragione, tanto nel primo, quanto nel secondo caso, vi è un difetto di resistenza congenita;

nel primo caso molto debole, nel secondo avendo per più o meno lungo tempo tollerato bene la chinina, questo beneficio viene meno dacchè le ripetute infezioni malariche hanno modificato la costituzione delle emasie.

Starebbe a vedere se le alterazioni funzionali, riferibili al sistema nervoso vaso-motore, sono subordinate alla presenza della emoglobina nel siero del sangue, o pure si svolgono per un'azione anormale che la chinina spiega direttamente sul medesimo.

Ciò che noi osserviamo per la chinina nel caso concreto, l'esperienza lo ha dimostrato per molte altre droghe, le quali, quantunque non velenose, pure lo addivengono per taluni soggetti. Infatti si conosce, come poche centigrammi di rabarbaro, di oppio, di digitale etc. in opposizione alla loro azione terapeutica, han prodotto fenomeni di avvelenamento così gravi da far temere della vita del paziente, e compromettenti pel medico, *post hoc ergo propter hoc*. Il volgo va sempre alla spicciolata, l'accusa di un errore commesso, condanna l'indicazione, o il tempo non opportuno; insomma compromette la sua riputazione (se novizio dell'arte medica), se ad onta della sua operosità ed arguzia ad un tempo, non sarà già conscio di quei strani risultati, pronto a darne una spiegazione. Questo caso nella pratica non è raro, spesso lo incontriamo con le sostanze le più innocenti.

Invero, quello che noi constatiamo nelle diverse specie d'animali, in rapporto agli effetti contrari di alcune sostanze della stessa natura, senza dubbio possiamo ammetterlo per gl'individui della medesima specie, ed a preferenza per quella umana. Sebbene nelle due circostanze vi siano ragioni fondamentali diverse nel loro modo di essere, non escludono però la possibilità di un risultamento contraddittorio negli individui della medesima specie. Nel primo caso, è vero, vi concorrono molti elementi, che trovansi in opposte condizioni col secondo: proprietà anatomiche e fisiologiche diverse, condizioni che mantengono la vita animale dissimile, e per conseguenza è naturale il credere che in ciascuna specie la resistenza di opposizione è diversa; così ciò che è veleno per un animale non lo è per un altro, che non appartiene alla specie del primo; tale è per esempio l'alcool e l'aloe per il cane, il prezzemolo per i pappagalli, ecc. Ma nel secondo caso, ch'esistono, *ceteris paribus*, uguali proprietà anatomo-fisiologiche, bisognerà

ammettere una differenza congenita nel grado di eccitabilità dei diversi tessuti organici. Così solamente si potrà spiegare come un individuo cade in convulsione lipotimica all'odore del citriolo, del melone, o dell'aglio ecc., o è colpito da forte parossismo febbrile con itterizia alla vista o all'odore di fave verdi, o incontra gli effetti di un forte avvelenamento in seguito al farmaco il più innocente. Questi strani effetti non riferibili alla natura della droga usata, non potranno spiegarsi, senza ammettere una speciale individualità dotata di proprietà fisiologiche particolari, che in larga scala si conferma dall'azione, che spiega una medesima causa fisiologica o morbosa sopra diversi individui, i quali sottomessi a quella influenza, presentano un grado differente di suscettibilità, una resistenza in grado diverso, e perciò un effetto dissimile ed opposto.

« La principale di queste condizioni è l'eccitabilità diversa di grado nei diversi organi rispetto agli stimoli o alle cause, anzi ciò che più, è la diversa eccitabilità di un dato organo nei diversi individui, o nelle fasi infinitamente varie del medesimo individuo.

Il miasma palustre è di certo la causa delle febbri intermittenti, ma questa causa ora produce un effetto, ora un altro, ora lo produce, ed ora rimane inoperoso, e ciò sia detto di tutte le cause della malattia. Non c'è adunque una relazione costante tra la causa e l'effetto, non possiamo dunque fondare nessuna legge, perché la legge suppone costanza, identità di relazione tra gli elementi di uno o più fenomeni (Tommasi) (\*) ».

Aggiungiamo all'anzidetto, che quanto da noi si osserva isolatamente in rapporto ad un individuo, sovente è apprezzabile in uguale maniera su tutti i membri della medesima famiglia, o sulla maggior parte degli abitanti di una data regione; allora è da credere, senza dubbio, che l'individualità venga modificata da una causa comune e costante. Invero la influenza climatica di un luogo, talvolta la natura degli alimenti, o la particolare educazione modificano lo sviluppo fisiologico di taluni apparecchi, specialmente quello dell'innervazione, e perciò il grado diverso d'eccitabilità e la resistenza agli agenti esterni si allontanano dal tipo fisiologico ordinario. Senza

---

(\*) Prolusione, qualità e confini del sapere in Medicina e metodo per conseguirlo. — Morgagni Disp. 1, 1874 — Napoli.

queste condizioni speciali, non si potrà spiegare la frequenza e l'endemicità di talune malattie e di alcune modificazioni fisio-patologiche relative, esistenti in certi luoghi.

Ci fermiamo su queste particolarità per aver trovato frequente l'intossicazione chinica in alcuni paesi. Vizzini fra tutti i paesi della provincia mi ha dato il maggior contingente.

Lo sviluppo di casi identici però in luoghi tutto affatto differenti per topografia, per natura di suolo, e per clima, ci fa credere che la causa che dispone all'incompatibilità di questo farmaco sia devoluta ad una *speciale individualità*, che sotto la *intossicazione malarica*, si pronunzia più o meno tardivamente: La è appunto questa, come in precedenza ho dimostrato, che, alterando i tessuti organici e specialmente gli elementi morfologici del sangue, sviluppa nell'organismo tanta speciale incompatibilità. Dunque, secondo le mie osservazioni, la *intossicazione malarica sarebbe la causa determinante*. Sono portato a questa conclusione dal perchè tutti i casi da me osservati in Catania, Vizzini, Lentini, Randazzo, Scordia, Nicolosi, Misterbianco etc. sono stati in individui che hanno frequentato luoghi paludosi, ed affetti da febbri malariche croniche.

Cosicchè, se condizione speciale esiste relativamente allo sviluppo maggiore di casi in alcune regioni, deve essere in quelle, in cui il veleno malarico si svolge con maggiore virulenza, subordinato forse a circostanze addizionali.

Io non sono lontano di credere ad una simile congettura, così potrei rendermi ragione della frequenza maggiore dei casi d'intossicazione chinica più in taluni paesi, anzichè in altri, ed ove mai questa condizione particolare veramente esista, più che in altro dovrà risiedere nella natura di quei terreni, che generano il veleno malarico con maggiore virulenza ed a secondo il grado d'intensità la maggiore o minore frequenza dei casi. Questa mia maniera di vedere è un' induzione; e mi credo autorizzato sino al presente poter affermare di non essere possibile precisare quanta influenza spieghino a modificare anormalmente lo stato funzionale della costituzione organica—le ripetute intossicazioni malariche—il consumo stragrande dei preparati di Chinina — e con particolarità la natura dei luoghi ove si contrae il veleno malarico. Talune influenze del clima sulla costituzione organica, sfuggono al nostro esame: sono in molti luo-



ghi malattie endemiche, vizii organici, affezioni fisiche predominanti di cui s'ignora la causa. La climatologia sotto il rapporto igienico e patologico presenta ancora immense lacune, e frattanto è lo studio il più importante, ed il solo, che ci possa dare risorse fondamentali per migliorare la costituzione organica, e preservarla dall'influenza nociva di molti elementi: Il certo si è come l'esperienza lo ha fatto conoscere, che molti fra gli apparecchi organici e specialmente quello dell'innervazione subiscono la più grande influenza dalle diverse circostanze climatiche. Nè si potrà giudicare diversamente quando si riflette, che la sola distanza di tre a dieci chilometri è sufficiente a dare un carattere diverso nel morale e nel fisico degli abitanti, quantunque le condizioni del vivere sociale siano uguali.

2°) Dalla esposizione delle precedenti osservazioni e dalle considerazioni fisio-patologiche enunciate risulta ad evidenza, come in certi casi, e sotto condizioni particolari, individuali, fisiologiche e morbose, i preparati di china e tutti i sali di chinina indistintamente agiscono come *elemento-pirogeno*.

La rapida sopravvenienza dei fenomeni morbosi all'azione dei suddetti farmaci, la natura di questi fenomeni, le conseguenze, che minacciano in un grado di maggiore intensità, fan concepire, che l'azione della chinina in questi casi sia eminentemente *tossica*.

Considerando poi lo sviluppo contemporaneo di molti fenomeni morbosi relativi ad organi diversi, dipendenti dal medesimo processo (congestione) mi fa credere che oltre l'azione dissolvente che esercita il chinino sul liquido sanguigno, spiega un'azione neuro-paralitica sui centri nervosi vaso-motori. Se la chinina ha una influenza favorevole sulla febbre intermittente, perchè agisce sopra i nervi vaso-motori, si potrebbe credere, che nei casi particolari da me riferiti l'azione sia opposta e contraria. Ma della prima azione non si conosce niente di positivo, e convenghiamo col Vulpian essere un'asserzione temeraria (\*). Ma dell'azione, che spiega in queste nostre osservazioni, c'è forte appoggio la natura e l'istantaneo sviluppo dei fenomeni morbosi dianzi descritti.

Certo, che le opinioni dei pratici sopra l'azione fisiologica e terapeutica della chinina differiscono, e qui non è il caso scendere

---

(\*) *Leçons sur l'appareil vaso-moteur* Paris 1875 pag. xi

in questa disamina; ricordo solamente, di non poter negare a questo farmaco un'azione speciale sopra il gran simpatico o sistema dei nervi ganglionari, di cui n' eccita, e regola l'esercizio delle funzioni periodiche legate alla nutrizione, alle secrezioni ed alla crescita organica.

Si conosce dalle esperienze di Bernard e di Brown Séguaud, che queste funzioni hanno rapporti intimi con siffatta porzione del sistema nervoso; le irritazioni di questi nervi producono raffreddamenti e pallore, mentre la sezione e la distruzione di essi sviluppano un accrescimento di calore e roschezza. E conosciamo ancora più esplicitamente, secondo le ultime esperienze, che la protuberanza annulare ed i pieduncoli cerebrali hanno, come il Prof. Schiff l'assicura, un'azione incontestabile sopra i vasi dei visceri toracici e addominali; nè queste esperienze sono isolate; ma trovansi uniformi a quelle di altri eminenti fisiologi.

Sono noti i fenomeni di congestione vascolare, che si producono nella cavità addominale, e in particolare nel fegato e nei reni, pizzicando il pavimento del 4° ventricolo (Bernard); l'emorragie pulmonali consecutive alle lesioni sperimentali di certe parti dell'encefalo (Brown Séguaud); la dilatazione più o meno marcata dei vasi addominali dopo la sezione delle parti superiori dell'istmo encefalico al livello dell'acquidotto di Silvio e dei tubercoli quadrigemelli (Vulpian) (\*).

Se quanto si constata con le suindicate esperienze, presenta analogia con i fenomeni morbosi dei visceri addominali e toracici consecutivi all'azione tossica della chinina, certo che non mi si potrà contrastare il concetto sull'azione tossica della stessa. Essa in questi casi dovrà spiegare su i centri nervosi vaso-motori un'azione analoga a quella delle suddette lesioni; senza di che non si potrebbe rendere ragione dello sviluppo contemporaneo delle congestioni addominali (del fegato e dei reni), del vomito e della diarrea.

Alcuni, poggiati su i risultamenti sperimentali ottenuti con la chinina, han voluto provare che la stessa non esercita alcuna azione eccitante sul sistema nervoso vaso-motore, senza riflettere che dal fatto sperimentale a quello clinico corre grande distanza, e ciò che

---

(\*) Op. cit. p. 215.

lo sperimento prova, non può sempre essere paragonato ai fatti, che la natura spontaneamente presenta e quel che più in condizioni diverse. Confesso, che la mia spiegazione non toglie tutte le difficoltà, ma credo essere la più soddisfacente, circoscrivendomi a questi casi particolari. Certo questa analogia non potrà aversi così chiaramente, se vogliamo desumerla isolatamente dall' azione, che lo stesso farmaco esercita, quando viene applicato a diversi animali. Esiste una immensa discordanza non solo fra le diverse specie animali, ma sibbene fra gli individui della stessa specie; sicchè i risultamenti avuti colla pratica sperimentale non possono servire di guida per applicarli all'uomo.

Dietro il precedente esame, resta a sufficienza provato, secondo la mia opinione, che la chinina spiega la sua azione sui centri nervosi vaso-motori, e nel caso, di cui mi occupo, lungi di limitarsi ad un'azione favorevole, come nella generalità dei casi, spiega un'azione tossica, sui quali agisce per l'intermezzo del sangue e produce su i vasi addominali e toracici quello, che avviene nelle paralisi di questo sistema centrale, in seguito alle sezioni sperimentali; oltre l'azione dissolvente, ch' esercita sul liquido sanguigno, che lo modifica prontamente, e lo rende sciolto. Nè credo, dietro le osservazioni riferite, che alcuno dubiti dell'azione tossica dei preparati di china, i quali indistintamente mostrano la particolare condizione di spiegare un'azione tossica, anche a minima dose, e che non è affatto necessaria una eccessiva quantità, come ho dimostrato.

Ora quale relazione esiste fra queste nostre osservazioni cliniche e l'esperienze fatte sull'organismo animale colla chinina a grandi dosi o meglio a dosi velenose?

In quest'ultimo caso la chinina abbassa la temperatura paralizzando il centro motore della circolazione, come avviene in seguito ad ogn'altro veleno cardiaco-vascolare.

Sicchè l'esperienze del Giacomini fatte a Padova, da Melier e Magendie, da Binz, Block, Briquet, Lewizk, Kerner ecc., non hanno alcuna relazione con i nostri fatti clinici. Infatti la storia relativa agli avvelenamenti, quella raccolta dalle esperienze fatte sugli animali, ed i fenomeni osservati sull'uomo in seguito alle grandi dosi, noti sotto il nome di *chinismo*, dipendono dall'azione tossica, che spiega la chinina per la sua eccessiva quantità, perchè già l'organismo è sa-

turo di chinina, e perciò avvengono in un modo più o meno intenso fenomeni d'intolleranza espressa con una reazione febbrile più o meno marcata, come è stata osservata da Zimmer ed altri; caso ben diverso da quello, di cui ci occupiamo, il quale sotto il punto di vista di clinica non ha nessuna analogia.

Nelle pratiche sperimentali i fenomeni avvengono in seguito alla saturazione dell'organismo; ma nel caso nostro il fatto è ben diverso; la chinina ad ogni costo è un veleno, che uccide subitamente paralizzando i centri della vita vegetativa, anche a minime dosi.

Sicchè i diversi accidenti avvenuti in seguito alle alte dosi di chinina, come l'amaurosi incompleta e non persistente (Briquet, Graeff), l'emorragie pulmonari, la porpora emorragica (Gazette des Hopitaux, 1867 e 68), l'albuminuria ed il catarro vescicale (Briquet), la follia (Trousseau, Tomaselli), un violento spasmo dello sfintere uretrale (Cantani), la febbre, di cui parla Breteau, Zimmer ecc., non hanno analogia con quella forma nosologica sempre costante da me osservata, e non in relazione alla quantità della chinina.

La teoria sull'azione *ipercenetica* della chinina del Seè e di molti altri è applicabile più all'azione tossica della chinina per la sua quantità che alla sua azione terapeutica.

L'esperienze intorno all'azione dei rimedi eseguite sugli animali, non sempre trovano la medesima corrispondenza sull'organismo dell'uomo. Nelle diverse specie di animali esistono tali e tante diverse condizioni da mettersi in calcolo, le quali modificano immensamente l'azione dei rimedi. Se talvolta si rincontra analogia, non potrà ritenersi come regola generale applicabile a tutti i casi; e perciò dall'azione, che spiegano le droghe diverse sul coniglio, sulle rane, sul cane, ecc; non si potrà avere argomento sicuro per poterle applicare all'uomo.

Si è detto ancora che la chinina è antiossidante (Binz, Harley, Sculte, ecc.), che arresta i movimenti amiboidi dei corpuscoli bianchi del sangue, impedisce la emigrazione dei suddetti corpuscoli, e quindi utilissima nella piogenia, secondo i lavori del Conheim; ed ancora si è andato più avanti asserendo che diminuisce la consumazione organica, donde le modificazioni del polso e della temperatu-

ra. Ebbene queste e tante altre esperienze non concordano, nè possono applicarsi all'azione tossica, che la chinina spiega in casi analoghi a quelli riferiti, ove come potente causa *pirogena* accende ed aumenta la combustione e la consunzione organica. In questi casi, lungi di eccitare e regolare l'esercizio delle funzioni del gran simpatico ne paralizza la sua azione, ond'è d'ammetersi, che quella affinità particolare, che ha ciascun farmaco per certe parti dell'apparecchio d'innervazione, e che in regola generale è salutare, sotto certe date condizioni fisiologiche o morbose sovente non ben determinate, è velenosa. Noi ignoriamo quali siano queste condizioni speciali, ma esistono senza dubbio nell'individuo, favorite dall'azione di cause morbose, che alterano profondamente lo stato organico, e modificano diversamente lo stato di sua funzionalità. Questa spiegazione, congetturale forse, trova una ragione di più nell'azione antipiretica causale della chinina, come si è detto, la quale si conserva sempre. Per questo fatto bisogna credere, che il potere fisiologico e terapeutico della chinina è complesso, donde le opinioni dei pratici sull'azione della chinina numerose e contraddittorie lo confermano.

Continuando ancora sull'azione della chinina, trovo fra i partigiani alcuni, i quali sostengono che la stessa esercita un'azione depressiva sulla temperatura animale, altri, ch'estendendone l'applicazione a quasi tutte le malattie acute febbrili proclamano questo medicamento come antipiretico universale (Liebermaister). E sono notevoli a questo proposito l'esperienze di Lewisky de Kasan fatte nel laboratorio del Prof. Hering. Egli, somministrando dose elevata di chinina ai conigli, notava un abbassamento uguale della temperatura profonda e superficiale sino alla morte (\*). Quali differenze non passano fra queste esperienze e le nostre osservazioni cliniche? Se all'uomo sano si desse tanta chinina per produrre l'avvelenamento avverrebbe lo stesso come sull'animale? L'azione fisiologica della chinina sul cane, sul coniglio ecc.; è analoga a quella che si produce sull'organismo umano?

Tralascio d'intrattenermi su queste e tante altre quistioni, le quali meritano essere più ampiamente illustrate e che mi farebbero

---

(\*) COLIN — *Étude sur les sels de quinine* — Paris 1872.

sortire fuori dell' argomento propostomi ; sarebbe d' altronde questo esame oltremodo serio e difficile, trattandosi di applicare alla patologia i risultati dell'esperimento.

La fisiologia sperimentale estende tutto giorno le sue pratiche, e cerca rendersi conto della maniera d' agire di questo farmaco; ma l' osservazione clinica, non meno attiva della prima, estende ogni ora il campo delle sue osservazioni, e mostra come l' azione della chinina, a parte dell' antimalarica, sia del resto dubbia e contro la causa pirogenetica in generale, e come antizimotica. I fenomeni, che risultano dalle alte dosi di un medicamento, non forniscono necessariamente il tipo della sua azione fisiologica, e non sarebbero l' espressione del bene, che si possa ricavare in terapeutica, ma dal danno che ne possa avvenire. Mi piace ripetere qui col Delinoux de Savignac (\*); che i grandi medicamenti come la chinina non hanno un modo unico di azione; che la dose, il genere, la durata di applicazione, l' opportunità ecc., la fanno infinitamente variare. È ciò che doveva necessariamente avvenire per la chinina, agendo sopra reattivi così suscettivi d' impressione, così mobili, come gli organi circolatori e nervosi; non può esservi uniformità nella natura e l' espressione dei fenomeni là, ove non vi ha uniformità d' impressione; e la teoria che non vedrebbe negli alcaloidi della china china che degl' ipostenizzanti, dei debilitanti, degli stupefacenti, sarebbe così abusiva quanto quella che ne farebbe esclusivamente tanti agenti d' eccitazione, per l' intermezzo del sangue.

A voler dare però una spiegazione sull' azione tossica della chinina in questi casi singolari, (avuto riguardo alla natura, al rapido sviluppo, ed alla intensità dei fenomeni morbosi, che costituiscono la forma clinica del parossismo chinico) credo, che non se ne possa preferire altra a quella neuro-paralitica, che spiegasi su i centri del sistema nervoso vaso-motore.

La chinina agisce in questi casi come la causa pirogena malarica, in seguito alla quale la combustione si sviluppa, la temperatura si eleva, la consumazione organica si pronunzia. Nè queste sono le sole conseguenze, poichè all' azione paralizzante della stessa si ag-

---

(\*) *Dictionnaire encyclopédique des sciences Médicales* — Paris — Quinine.

giunge l'azione dissolvente, che esercita sul liquido sanguigno, e perciò lo dispone all'emorragie renali.

Arroge all'anzidetto, che le paralisi vasomotorie solamente possono darci ragione delle congestioni nei diversi organi centrali, e quindi della dispnea dell'ematuria, del vomito, della diarrea, dell'itterizia; sicchè la tumultuaria congestione al fegato, per disquilibrio della circolazione epatica, spiega la rapida apparizione di quest'ultimo fenomeno, come la stessa congestione, per parte degli altri organi, appalesa i disturbi funzionali corrispondenti.

Questa spiegazione trova un forte appoggio nei risultamenti della fisiologia sperimentale. È questo apparecchio che regola le circolazioni locali, come l'ha detto C. Bernard, è desso che modifica l'afflusso del sangue negli organi secondo i loro bisogni funzionali o secondo le condizioni morbose dei loro tessuti (\*).

Applicando questi esperimenti alle osservazioni cliniche riferite in questo lavoro, non cade dubbio che la chinina esercita in casi simili un'azione paralizzante su i centri nervosi vaso-motori; e quanto osservasi in rapporto ai disturbi funzionali degli organi centrali, non è che la espressione clinica delle vere congestioni vasoparalitiche e nulla che possa avere analogia con le congestioni infiammatorie. Malgrado la intensità della paralisi vascolare e dei ripetuti attacchi d'intossicazione, non si è osservato mai alcun fenomeno infiammatorio al pulmone, al fegato, al rene, allo stomaco; terminata l'azione tossica della chinina, i disturbi funzionali rispettivi si sono dileguati rapidamente, restando come postumi la prostrazione delle forze, e le conseguenze dell'anemia.

## IX.

Da quanto ho esposto sotto il punto di vista clinico e terapeutico, deduco i seguenti corollari.

1.) L'azione tossica della chinina è subordinata esclusivamente ad una individualità speciale, ma determinata dall'azione del veleno malarico.

---

(\*) VULPIAN XIII. Op. cit.

2.) Necessità di un succedaneo alla chinina, che presentasse ad uguali condizioni le stesse proprietà terapeutiche, o invece la necessità di un antitodo, che neutralizzi l'azione tossica della chinina.

Conchiudo, con ripetere quanto diceva nella mia prima memoria, che queste osservazioni non tendono, come taluno falsamente potrebbe credere, a menomare per poco il valore di un farmaco tanto importante ed il solo, che possa vantare la medicina, nè a porre timore nella somministrazione di esso non potendosi conoscere a priori quest'azione speciale, ma giovano a rendere di pubblica ragione un fatto clinico di sommo interesse, il quale giustamente ha meritato un posto particolare nei trattati di patologia interna (7).

La conoscenza di questo speciale avvelenamento è oramai indispensabile per la diagnosi e per la terapeutica. Lo scambio con una febbre perniciosa è facile per chi ignora il fatto, molto più che osservarsi a preferenza nei soggetti affetti d'infezione malarica; lo errore diagnostico sarebbe letale per l'infermo e la terapeutica dal suo canto reclama un rimedio, che supplisca la chinina in caso di febbre perniciosa.

---





**ULTERIORI PUBBLICAZIONI**  
**SULLO STESSO ARGOMENTO**  
**DEL**  
**PROF. S. TOMASELLI**



## I.

### **Intossicazione Chinica. — Contribuzione all'esistenza della febbre ittero-ematurica per la chinina. (\*)**

Dopo il mio lavoro sulla intossicazione chinica, molti casi clinici sono stati pubblicati in diversi periodici sullo stesso argomento, fra i quali sono anche da notarsi quelli del Prof. KARAMITZAS. (\*\*)

Posteriormente ne ho osservati altri ed il maggior numero come consulente, in modo che non ho potuto aver l'agio di poterli studiare in tutte le loro fasi; non voglio però tralasciare il seguente, che credo di qualche importanza, riserbandomi ritornare sul soggetto in altro lavoro.

Il giorno 6 Febbraio dello scorso anno presentavasi alla consultazione esterna della Clinica Medica, un certo Carmelo Marchese da Misterbianco (\*\*\*), dell'età di 9 anni, accompagnato da sua madre, la quale consegnavami una lettera del dottor DOMENICO LONGO concepita nei seguenti sensi:

CHIARISSIMO SIGNOR PROFESSORE,

• Il ragazzo che si presenta alla di Lei osservazione ha sofferto febbre malarica; avendolo io trattato con i preparati di chinina si svilupparono i sintomi dell'intossicazione chinica, febbre intensa preceduta da forte tremore convulsivo, vomito bilioso, dolore ai lombi, urine sanguinolenti ed itterizia. Egli abita in luoghi di malaria; 45 giorni or sono si ammalò di febbre intermittente semplice quotidiana; fui invitato per visitarlo al terzo giorno, constatai l'indole della febbre, e non tro-

---

(\*) Estratto dalla *Rivista Clinica Terapeutica*, Anno VI, N. 7 1884.

(\*\*) *Bulletin Général de thérapeutique médicale et chirurg.* Paris 1879.

(\*\*\*) Cinque chilometri circa lontano da Catania.

vando alcuna complicità, ordinai un grammo di solfato di chinina in tre dosi; l'accesso febbrile non ricomparve, non pertanto consigliai ripetere la stessa dose il giorno appresso, ed indi prenderne 25 centigrammi al giorno per un settenario. Dopo 22 giorni di perfetta apiressia ricomparve però la febbre con i medesimi caratteri. Invitato nuovamente a constatare la recidiva nell'identica forma e tipo della prima, prescrissi 75 centigrammi di bisolfato di chinina da incominciare nelle ore d'intermissione (già era il secondo accesso). Il farmaco prescritto si consumava nelle ore p. m. 5, 6 e 7 dello stesso giorno, ma questa volta il risultato fu ben diverso di prima; dapoichè alle 8, un'ora dopo l'ultima dose, si mostrò un forte tremore convulsivo, febbre, vomiti biliosi, urine sanguinolenti ed itterizia. La febbre, dopo 24 ore di corso, cadde completamente, le urine si fecero chiare, l'itterizia anch'essa dopo due giorni dileguossi; sospesi allora la chinina, e la febbre, sono diggià trascorsi 5 giorni, non si è fatta più vedere, il piccolo infermo però è rimasto debole ed anemico. »

*Devotissimo*

D. LONGO

**Osservaz. XIV.**

Il ragazzo mostravasi infatti d'un colore eminentemente pallido e profondamente abbattuto ed emaciato; le carni muscolari erano abbastanza flosce, il polso depresso e tardo, contava appena 50 battiti per minuto, la temperatura segnava 36,° 8. Alla punta del cuore ascoltavasi un soffio dolce al 1° tempo ed un rumore continuo ai grossi vasi del collo. La milza era tumefatta e sorpassava la linea ascellare anteriore, il fegato si manteneva nei suoi limiti; il tubo gastro enterico e gli altri apparecchi relativamente buoni. Voleva trattenerlo in Clinica per aver maggior campo alle osservazioni, ma fu impossibile ottenerlo; ricorsi allora ad altro mezzo. Scrissi al dott. LONGO di ordinare al ragazzo pel giorno appresso (7 Febbraio) mezzo grammo di bisolfato di chinina con un centigrammo di codeina in due dosi (\*), e di tenermi avvisato del risultato. Procurai frattanto con un po' d'astuzia, di persuadere la madre dell'infermo, che era necessario dare un'altra dose di chinina per togliere ogni equivoco, e nel caso che ricomparissero i soliti sintomi portarmi subito le urine. Alle 5 e 6 a. m. del giorno susseguente il piccolo infermo consumava la dose anzidetta della chinina; ma non appena era trascorsa un'ora, la sopravvenienza d'un gravissimo tremore convulsivo seguito da febbre alta, vomito e diarrea biliosa, urine sanguinolenti ed itterizia pose il medico in seria apprensione. Alle 12

---

(\*) Per attenuare l'azione tossica della chinina. V. TOMASELLI op. cit. p. 53.

m. dello stesso giorno la madre del ragazzo, giusta le mie raccomandazioni portavami una bottiglia piena d'un liquido sanguinolento. (\*)

Constatate le qualità fisiche dell'orina, pregai il prof. MAFFUCCI, che gentilmente accettò, di recarsi dal paziente e fare qualche osservazione sul sangue dello stesso. Dell'orina allora si fecero due esami distinti e separati; in un primo esame, fatto dal prof. MAFFUCCI, non si comprese il sedimento, in modo che si ebbe cura di versare in altro recipiente la metà superiore del liquido contenuto nella bottiglia, senza prima agitarlo; di questa prima parte fu fatto l'esame al microscopio, ed ecco quanto si osservò:

Mancanza assoluta di corpuscoli rossi del sangue; scarso numero di leucociti—qualche cristallo di ossalato di calce—una sostanza amorfa finamente granulare, che restava sul filtro (fibrina) e coagulava col calorico, e qualche cilindro ialino.

L'orina filtrata non conteneva più sostanza granulare e coagulava leggermente col calore—moltissimi micrococchi nell'orina non filtrata, assenza di questi nell'urina filtrata.

Detta orina fu tenuta in un vaso chiuso per 48 ore, e fatta di nuovo l'analisi microscopica della stessa, si riscontrarono moltissimi batteri ed una forma di bacillo simile a quello descritto da TOMMASI-CRUDELE e KLEBS nella malaria.

Dodici siringhe di Pravaz della medesima furono iniettate nel tessuto cellulare sottocutaneo d'un cane piccolo e non molto robusto; e dopo due ore la temperatura da 39°, 5 ascese a 40°, ed il massimo in giornata fu di 40° 5. La febbre durò nell'animale 48 ore; si tenne in esperimento per vari giorni, ma non si ebbero novelli accessi febbrili. Nel sangue dell'animale, esaminato durante l'accesso febbrile, non si riscontrarono che scarsi micrococchi—l'orina dello stesso non presentò affatto ematuria, come quella analizzata ed inoculata nel cane istesso.

Dell'altra metà d'orina, rimasta con tutto il sedimento, se ne fece un secondo esame chimico e microscopico dai dottori ARADAS incaricato di Chimica clinica e microscopica nell'Ospedale V. Ema-

---

(\*) Il ragazzo non prese più chinino e guarì completamente.

nuele e dall' Assistente alla Clinica Medica dott. O. RAPISARDA ; ed eccone il risultato.

*Caratteri chimico-fisici*—Colore rosso-bruno; aspetto limpido — consistenza poco fluida — Reazione leggermente alcalina — densità 1017 — quantità di materie fine per litro gram. 79,84 — Carbonati scarsi—Solfati normali—Cloruri normali—Fosfati abbondanti—Urea scarsa—Urati normali—Urofeine scarsa—Uroxantina normale—Uroeretrina tracce—Albumina abbondante — Glucosi assente — Ematina abbondante — Pigmenti biliari assenti — Sedimento abundantissimo rosso-bruno insolubile a caldo e nell'acido acetico, non gelatinizzato dalla potassa caustica.

L'esame al microscopico sul sedimento di questa seconda quantità d'urina, ripetute volte praticato, fece osservare a differenza del primo:—Globuli rossi ben conservati, e abbondante detrito degli stessi globuli ematici distrutti.

Lo stato differente della medesima urina all'esame microscopico è una condizione, che dà ragione favorevole tanto al primo, quanto al secondo esame, dappoichè importa notare, che se in molti casi si è osservata la presenza della sola emoglobina nelle urine, in altri, sebbene non molto frequente, esiste la presenza dei globuli del sangue per lo più disfatti; per altri esami precedenti si è pienamente confermato lo stesso risultato.

Il prof. MAFFUCCI frattanto, giusta la promessa, insieme al suo Assistente dott. DE MATTEI si portò in Misterbianco ed ecco quanto mi scrisse al suo ritorno:

*Egregio Professore,*

\* Sono stato in Misterbianco; ho visitato l'infermo, il quale trovasi in una profonda prostrazione di forze e con lieve itterizia. A quest'epoca (48 ore dopo lo sviluppo dell'accesso) l'urina ad occhio nudo non faceva vedere più tinta sanguinolenta; l'analisi del sangue però ha fatto notare:

1º. Corpuscoli rossi molto scarsi ed alquanto scolorati: alcuni di essi deformati.  
2º. Grande quantità di globuli bianchi, e per numero superiori ai rossi: il rapporto fra i corpuscoli rossi e i bianchi era invertito, i bianchi erano in tal numero da occupare quasi tutto il campo del microscopio; osservavansi anche qualche sporula e qualche micrococco; il sangue della ferituccia usciva molto sbiadito.

Io mi sono convinto, come voi dite, che trattasi d'una rapida dissoluzione del sangue; ma dove avviene, se nella corrente circolatoria, se nei reni o in altri

organi parenchimali (fegato e milza) con questa osservazione non può ancora decidersi; dappoichè noi abbiamo osservato il caso, quando già il processo morboso era esaurito e l'urina non era più sanguinolenta. Abbiamo solamente i postumi di questa intossicazione, che certamente agisce sul sangue. Quanto al modo come si dissolvono i corpuscoli è un fatto secondario, ed è una quistione, che può solo risolversi durante il periodo dell'accesso (esaminando il sangue circolante), nel caso che la distruzione avvenisse nella corrente circolatoria.

Fatto obbiettivo si è, che realmente si determina una rapida anemia, leucemia transitoria, dico leucemia e non leucocitosi, poichè il numero dei globuli bianchi è enorme, e deve questo fatto avere rapporto con gli organi solamente emapojetici.

Egregio Professore, la novella forma clinica, da voi descritta, apre un largo campo di discussioni biologiche, e forse la Patologia sperimentale potrà risolvere qualche questione. »

*Al Chiarissimo*

Prof. S. TOMASELLI

Direttore della Clinica medica

*Vostro Devotissimo*

Prof. A. MAFFUCCI

La colorazione dell'orina è dovuta principalmente alla presenza dell'emoglobina e non negò, che, in taluni casi, si ha solamente *emoglobinuria*, come è stato constatato ancora dal Prof. KARAMITZAS ed ultimamente dal Prof. CERVELLO (\*), però debbo dichiarare, che in molti casi l'*emoglobinuria* è accompagnata ad *ematuria* la quale relativamente sempre scarsa è provocata da una congestione durante il passaggio dell'emoglobina istessa.

Secondo me del resto l'*emoglobinuria* o l'*ematuria* è uno accidente, la di cui importanza, sotto il rapporto clinico, è sempre secondaria. L'*ematuria* provocata dalla chinina era stata segnata da alcuni medici e particolarmente dal Prof. KARAMITZAS (\*\*) piuttosto come un accidente di poco valore, ma non come un fatto che reclama un serio esame; nessuno però, per quanto io ne sappia, ha parlato prima di me d'una forma febbrile speciale *ittero-ematurica* suscitata dalla chinina.

Il Prof. KARAMITZAS, in una seconda memoria, ritorna sull'argomento a proposito della febbre *emosferinurica palustre* ed adotta pienamente le mie conclusioni cioè, che in certe circostanze relativamente rare, l'uso della chinina può determinare in individui infet-

---

(\*) *La medicina contemporanea*. Napoli 1884.

(\*\*) *Bulletin général de thérapeutique médicale et chirurg.* Paris 1879.



ti da malaria sia una *emosferinuria*, sia particolarmente una *febbre ematurica* con o senza itterizia, secondo la sua intensità, come Lui stesso ha constatato, e conchiude (per quanto rilevavasi da un cenno bibliografico, ignorando io il Greco), « Comme un résultat bien sûr des observation di M. TOMASELLI, qu'elles doivent être attribuées à la quinine, comme leur cause déterminante, la supposition d'une coïncidence fortuite devant être exclue avec certitude d'après la description de ses cas tracé per M. TOMASELLI. » (\*)

Ogni conclusione nel momento in rapporto alla patogenesi dei fenomeni principali, che si svolgono durante il parossismo della intossicazione chinica, mi sembra troppo prematura.

Il fatto importante si è, che l'*emoglobinuria* sola o con *ematuria* è un fenomeno, un accidente, che oramai, come è ben noto, può sopravvenire sotto l'azione di cause diverse; e non solo osservasi in seguito alla malaria, alla chinina e al freddo, per quanto clinicamente si conosce, ma osservasi bensì sotto l'azione di diversi agenti, *idrogeno arsenicale*, *toluendiamina*, ecc. In seguito a queste sostanze si ha ugualmente, come nell'azione speciale della chinina, la distruzione delle emasi e donde si origina l'*emoglobinuria* e l'itterizia.

Io ritengo però con STADELMANN, che l'itterizia non sia ematogena come taluni credono, ma epatogena. Secondo quest'ultimo, la dissoluzione del sangue è bensì la causa fondamentale, ma che agisce per l'intermezzo del fegato, il quale per l'alterata proprietà del sangue produce una bile abnorme, una vera ipersecrezione; secondo me, nel caso che ci occupa, la chinina esercita un'azione paralizzante su i nervi vasomotori, donde la poligolia e la produzione eccessiva dei leucociti.

In conclusione, noi osserviamo clinicamente la medesima forma sintomatica in seguito alla malaria, al freddo e alla chinina, sarebbe importante conoscere in quali condizioni speciali trovasi l'organismo in rapporto alle cause suddette; però è abbastanza noto, che il processo morboso si comporta diversamente sotto la influenza di ciascuna delle tre cause, tanto nel suo sviluppo e decorso, quanto in rapporto alla cura, e sul riguardo della medesima è importante la dif-

---

(\*) Sur la fièvre hémosphérinurique palustre — Extrait des Archives de Médecine navale — XXXVIII août 1882.

ferenza tra la febbre *ittero-ematurica palustre* e la febbre *ittero-ematurica da chinina*. In caso d' errore, quest'ultima può anche ammazzare l' infermo, come ultimamente mi fu dato osservare in persona d' un certo Castiglione da Centuripe, e che vidi nelle ultime ore d' agonia, assistito dal Dott. Prospero Barbagallo. (Oss. XIII).

Non bisogna dunque confondere processi analoghi nella forma, ma essenzialmente diversi per rapporto alla causa, che l' ha provocato; però a me sembra un fatto accertato, che la chinina esercita in certi speciali individui affetti da malaria un' azione tossica, la quale si spiega per un' azione dissolvente su i globuli sanguigni, e che questa dissoluzione, attesa la rapida manifestazione dei sintomi, si operi nel circolo sanguigno istesso. L' accesso febbrile con ematuria infatti o con emoglobinuria, trova una ragione in questa distruzione dei globuli del sangue nella circolazione, alla quale deve essere riferita l' emoglobinuria o l' ematuria.

Che la dissoluzione si operi nella circolazione, mi pare, che trovi anche la conferma in un altro fatto clinico osservato in persona del signor Alfio Bellecci, il quale, avendo fatto uso del chinino per una nevralgia dentaria periodica, ne ebbe in seguito al suddetto preparato accessi febbrili violenti preceduti dal solito tremore, ma invece dell' ematuria osservossi una pseudo-emorragia abbondantissima dalle gengive, che terminava colla defervescenza febbrile. Ciò fu constatato ed osservato da me per tre sperimenti successivi; in questo caso l' esame al microscopio faceva rilevare solamente la presenza dell' emoglobina. (Oss. XI).

---



## II.

### **Sulla intossicazione chinica. — Febbre ittero-ematurica da chinina. — Conferenza, clinica. (\*)**

Quantunque non nuovo l'argomento su cui ho pensato oggi intrattenervi, pure non sarà mai abbastanza ripetuto attesa l'importanza pratica dello stesso.

Voi conoscete di già come io sia stato il primo ad illustrare un fatto sconosciuto per l'innanzi, relativo all'azione morbosa speciale che i preparati di chinina possono spiegare in certi individui, ed avendo testè osservato un caso di tal natura nella Sala della nostra Clinica medica, credo utile presentarvene l'istoria.

Nel ricordare a voi in questa mia prima conferenza, la storia di siffatto ammalato, non è mio proponimento minutamente spiegarvi tutte le riflessioni relative ad illustrare le quistioni d'ordine clinico e terapeutico inerenti all'obbietto in esame, potendolo tutto ciò estesamente consultare sul lavoro all'uopo da me pubblicato parecchi anni or sono (\*\*), dove, coordinando tutte le osservazioni fatte, sgombrare da qualsiasi passione, le ho estesamente svolte, assegnando loro tutto quel valore scientifico che meritano, e soprattutto la grande importanza pratica che ad ognuna di esse mostrasi intimamente legata.

Il fatto della *intossicazione del chinino* in certi individui affetti da malaria, certamente non è un fatto nuovo; è stata questa un'os-

---

(\*) Estratto dalla *Rivista Clinica* 1ª Puntata — anno 1888.

(\*\*) TOMASELLI. *La intossicazione chinica e l'infezione malarica*, ecc. Mem. II. Tip. Galàtola, Catania, 1877.

servazione che facilmente ha dovuto confondersi con l'analogia di altri fatti morbosi d'ordine infettivo, relativi alla malaria istessa.

Infatti è a tutti noto oggi, come la chinina agendo in certi individui come sostanza pirogena, appena introdotta nel circolo, sviluppi un accesso di febbre violenta con tutto l'apparato di una letale intossicazione sanguigna, paragonabile ad un accesso di febbre perniziosa malarica la più micidiale, che lancia rapidamente l'organismo nel più completo collasso. L'insieme di tutti questi fenomeni morbosi tossici, non è certamente proprietà intima del farmaco, nè riferibile alla febbre malarica in sè stessa, nè all'interesse organico di alcun viscere, ma è un fatto morboso speciale, legato alla misteriosa ed occulta suscettibilità di alcuni individui, la quale giammai prevedibile a priori, costituisce la forma clinica originale con tipo costante di questa speciale *intossicazione*. Nè l'eccesso di quantità della chinina, o meglio lo abuso della stessa è da stimarsi causa efficiente al risveglio di siffatta intossicazione. Possonsi riferire in proposito migliaia di casi relativi a febbri malariche ed a malattie d'indole diversa, i quali, malgrado l'incredibile consumo di chinino, pure non hanno presentato fenomeni d'intossicazione. È cosa singolare infatti osservare in alcuni individui un' intossicazione molto accentuata, in seguito all'uso di pochi centigrammi di chinino; siffatto avvelenamento adunque non sarebbe da riferirsi alla quantità del farmaco nè a quel grado quindi di saturazione che ne risulta.

Sebbene tale avvelenamento in certi casi succede dopo aver fatto lungo uso di chinino, pure non devesi riferire, come ho detto, alla intolleranza del farmaco per la sua quantità, ma in molta parte alla infezione malarica ripetuta, la quale in certi individui sembra che determini nell'organismo questa speciale intolleranza per qualunque preparato di chinina. Dico in massima parte alla influenza dell'infezione malarica, non essendosi giammai osservato in altri individui, i quali abbiano anche fatto grandissimo consumo di preparati di chinina. È questa in complesso una particolare suscettibilità individuale la quale sviluppasi o immediatamente alla prima somministrazione della chinina o dopo averne usato più o meno lungamente per reiterate febbri malariche, come, fra tanti altri, è avvenuto nel caso di cui mi son proposto, come primo esempio in questo anno, presentare oggi la storia alla vostra attenzione.

Per altre considerazioni cliniche relative alla intensità di tutti i fenomeni tossici, nonchè sul conto della loro durata e del loro termine subordinati esclusivamente alla chinina istessa, sotto quelle condizioni s' intende, di già accennate, senz' altri richiami, mi gioverò del caso stesso in esame, come quello che, attentamente osservato, fornisce, a mio avviso, l' esempio più netto per la soluzione di quesiti, da me del resto altra volta studiati e in massima parte spiegati.

Ricordo brevemente l' istoria con gli esami relativi delle urine e del sangue come sono stati fedelmente raccolti dagli Egregi Dott. Orazio Rapisarda e Salvatore Aradas, assistenti alla Clinica Medica.

**Intervaz. XV.** L' ammalato è un giovane di anni 20, nativo da Naso (Prov. di Messina) di mestiere contadino e figlio di genitori vissuti sempre in condizioni di perfetta salute: ha fratelli e sorelle tutti di florido aspetto.

Richiesto sulla sua salute precedente assicura non aver sofferto altre malattie se non che ripetute febbri malariche a tipo diverso e che è stato solito allontanare con l' uso di reiterate dosi di solfato di chinino.

Fu il giorno 12 settembre ultimo che in seguito alla ingestione di 50 centigrammi di chinino, preso verso le 4 a. m. incominciò per la prima volta ad accusare (circa quattro ore dopo) tutto l' insieme di questa speciale azione della chinina, disturbi che gli durarono dalla mattina fino alla sera dello stesso giorno con molta intensità e con molto spavento dell' ammalato.

Dopo quel giorno, non più molestato da febbre, continuò nell' esercizio del suo mestiere, fino al 1° Ottobre, in cui sorpreso un' altra volta dalla solita febbre verso le 3 p. m., dimentico del primo effetto del chinino durante la remissione, ricorse subito alla somministrazione di altri 50 centigrammi, i quali come prima, non tardarono a produrgli, dopo circa tre ore, i soliti fenomeni, cioè, tremore convulsivo generale, risveglio di febbre fortissima, ematuria, vomito di materiale bilioso, ed un senso di prostrazione molto significativa. Fu allora, che, scoraggiato da tanto apparato, ricorse subito all' Ospedale V. Emanuele, dove ricevuto, (3 Ottobre) fu tosto ammesso alla nostra diretta osservazione.

Informati allora da tutti questi fatti precedenti, fu tenuto il paziente sotto speciale ed attenta disamina, e si poté constatare che,

sensibilmente migliorato, per tre giorni di seguito (4, 5, e 6 Ottobre) fu apirettico e colle urine e lo stato tutto funzionale e fisico degli apparecchi come nelle sue condizioni normali.

Il giorno 7 Ottobre, onde poter meglio affermare da noi stessi gli effetti descritti, si venne alla prescrizione di 50 centigrammi di bisolfato di chinina in due dosi eguali, somministrandone cioè, una verso le cinque e l'altra verso le 6 a. m. (*È da notare che le orine emesse durante la notte, esaminate, si conservavano come nello stato ordinario*). Alle ore 9 a. m. vale a dire tre ore dopo, l'infermo incomincia a soffrire una nausea molto molesta, che gli provoca una continua salivazione con conati di vomito, emettendo in pari tempo una prima quantità d'orina intensamente colorata in rosso.

Fino a questo punto la temperatura si mantiene 37°,3.

Verso le ore 10 a. m., l'infermo avverte un senso marcato di freddo alle estremità, con tremore convulsivo generale.

Alle 11  $\frac{1}{2}$  la temperatura trovavasi già elevata a 39°,5: accusa un senso pronunziato di languore all'epigastrio e dolore alla regione lombare; il colorito della pelle assume una tinta leggermente sub-itterica, le orine si fanno più frequenti e sanguinolenti.

Analizzate subito le orine si constatò :

Colorito . . . . .	rosso bruno (N. 8 della scala di Vogel).
Densità. . . . .	1020.
Sedimento. . . . .	abbondante.
Reazione . . . . .	acida.
Ematina . . . . .	abbondante.
Biliverdina . . . . .	tracce.

Si constata inoltre la presenza del *chinino*. Con l'esame al microscopio non si notano affatto *globuli rossi*, solo qualche cellula epiteliale e qualche granulo di grasso.

La sera, verso le otto, l'ammalato ritorna ad essere apirettico, il giorno appresso anche l'orina incomincia a poco a poco a ripigliare i suoi caratteri normali, e lo stato generale del paziente visibilmente migliora fino a riacquistare il solito suo aspetto ordinario.

Il giorno 13 ottobre verso le ore 5 e 6 a. m. si ripete un'altra volta l'esperimento; si somministrano altri 50 centigrammi di *bisolfato di chinina* sciolto in q. b. d'acqua distillata, e poscia allungato con grammi 50 di soluzione gommosa larga. Questa volta,

un' ora dopo, cioè verso le 7 a. m. l' ammalato emette la prima quantità di urina rosso-bruno sanguinolenta, accompagnata dal solito treno di fenomeni; tremore generale, vomito bilioso, itterizia, febbre alta, prostrazione estrema, dolori ai lombi, scoraggiamento ed avversione ai preparati di chinina.

Ecco le osservazioni dell' urina prima e dopo l' esperimento, e quelle, in seguito, del sangue e della temperatura.

**1<sup>a</sup>                      Urina emessa prima dell' esperimento**

Quantità . . . . .	c. c. 890 (nelle 24 ore).
Colore . . . . .	giallo pallido.
Reazione . . . . .	acida.
Densità . . . . .	1018.
Urea . . . . .	gr. 18,615 ‰.
Albumina . . . . .	assente.
Ematina . . . . .	assente.
Glucosio . . . . .	idem.
Pigmenti biliari . . . . .	idem.
Chinina . . . . .	nessuna traccia.

*Al microscopio* pochi elementi epiteliali della vescica e rari corpuscoli mucosi.

**2<sup>a</sup>                      Urina emessa dopo la somministrazione  
del chinino (ore 7 a. m.)**

Quantità . . . . .	c. c. 100.
Colore . . . . .	rosso bruno (N. 7).
Aspetto . . . . .	torbido
Reazione . . . . .	quasi neutra.
Densità . . . . .	1020.
Urea . . . . .	gr. 9,908 ‰.
Albumina . . . . .	150 ‰
Glucosio . . . . .	assente
Ematina . . . . .	quantità notevole.
Chinina . . . . .	tracce.

La colorazione osservata all' *emometro* di Fleisch, allungata al 10, corrisponde (per l' ematina) a gradi 45 della scala di paragone.

*Al microscopio*, grande quantità di granuli pigmentati amorfi;



qualche ammasso di fibrina fortemente colorata, alcuni cilindri fibrinosi, numerosissimi *bacterj*.

3<sup>a</sup> Orina emessa alle ore 8 a. m.

Quantità . . . . . c. c. 95.  
Colore. . . . . bruno rossastro.  
Densità . . . . . 1020.  
Urea . . . . . gr. 8,342 ‰.  
Albumina . . . . . 2, ‰.  
Glucosio . . . . . assente.  
Ematina . . . . . più abbondante.  
Pigmenti biliari . . . . tracce.  
*Chinina* . . . . . più aumentata.

Osservata al solito all' *emometro* la colorazione corrisponde a gradi 70 della scala.

*Al microscopio* come la precedente

4<sup>a</sup> Orina emessa alle ore 9 a. m.

Quantità . . . . . c. c. 140.  
Colore. . . . . rosso bruno  
Reazione. . . . . appena acida.  
Densità . . . . . 1014.  
Urea . . . . . gr. 10,237 ‰.  
Albumina . . . . . 2,50 ‰.  
*Chinina* . . . . . come sopra.

All' *emometro*, gradi 75 della scala di paragone.

*Al microscopio*, come le precedenti.

5<sup>a</sup> Orina emessa alle ore 10 a. m.

Quantità . . . . . c. c. 85.  
Colore. . . . . bruno  
Reazione. . . . . neutra  
Densità . . . . . 1018.  
Urea . . . . . gr. 11 ‰.  
Albumina. . . . . 2 ‰.  
Pigmenti biliari. . . . . un po' accentuati.  
Ematina . . . . . abbondante  
*Chinina* . . . . . precipitato notevole.

All' *emometro*, gradi 75 della scala.

*Al microscopio.* Oltre dei soliti elementi si riscontrano alcune cellule dell'epitelio vescicale granulose e colorate, alcuni frammenti di cilindri epiteliali.

6<sup>a</sup>.                    **Orina emessa alle ore 11 a. m.**

Quantità . . . . . c. c. 100.  
Colore. . . . . ancora rosso bruno.  
Reazione . . . . . neutra  
Densità . . . . . 1016.  
Urea . . . . . gr. 12,205 ‰.  
Albumina . . . . . 3 ‰.  
Pigmenti biliari . . . . . come la precedente.  
Ematina . . . . . sempre abbondante.

*All' emometro:* gradi 65.

*Al microscopio:* come la precedente.

7<sup>a</sup>.                    **Orina emessa alle 2 p. m.**

Quantità . . . . . c. c. 210.  
Colore. . . . . rosso bruno.  
Reazione . . . . . leggermente acida.  
Densità . . . . . 1015.  
Urea . . . . . gr. 10,144 ‰.  
Albumina. . . . . 2,75 ‰.  
Pigmenti biliari. . . . . un po' diminuiti.  
Ematina . . . . . più scarsa.

*Al microscopio:* si presentano abbondanti i micro-organismi, alcuni riuniti in *zooglee*.

8<sup>a</sup>.                    **Orina emessa dalle 4 alle 7  $\frac{1}{2}$  p. m.**  
                          *(in 2 volte)*

Quantità . . . . . c. c. 340.  
Colore . . . . . rosso bruno.  
Aspetto . . . . . meno torbido.  
Urea . . . . . gr. 14,615 ‰.  
Albumina . . . . . più aumentata (4 ‰).  
Ematina . . . . . persiste notevole.  
Chinina . . . . . diminuita.

*Al microscopio:* nulla di nuovo.

**9ª. Orina emessa dalle ore 8. p. m. alle 7 1/2 a. m. del giorno successivo.**

Quantità . . . . . c. c. 450.  
Colore . . . . . rosso giallo.  
Aspetto . . . . . quasi limpido.  
Reazione . . . . . acida.  
Urea . . . . . gr. 16,427 ‰.  
Albumina . . . . . 2 ‰.  
Ematina . . . . . molto diminuita.  
*Chinina* . . . . . piccolissima quantità.

**10ª. Orina emessa dalle 9 a. m. alle 8 1/2 a. m. del giorno seguente (in 24 ore).**

Quantità . . . . . c. c. 1150.  
Colore . . . . . giallo carico.  
Reazione . . . . . acida.  
Densità . . . . . 1022.  
Albumina . . . . . assente.  
Ematina . . . . . assente.  
*Chinina* . . . . . nessuna reazione.

*Al microscopio:* molte cellule di epitelio vescicale; numerosi corpuscoli mucosi; abbondantissimi granuli amorfi di urato acido di soda.

*Esame del sangue.* — Il sangue prima dell' esperimento si presenta normale e segna all' emometro, gradi 80. Dopo lo esperimento segna gradi 65.

Per le osservazioni della temperatura del polso e degli atti respiratori, ecco lo specchietto seguente :

13 Ottobre	ore 8 a. m.	T. 37°, - P. 92 — R. 22
»	» 9 »	» T. 38° - P. 110 — R. 28
»	» 10 »	» T. 40°,5, P. 116 — R. 40
»	» 11 »	» T. 40°,5, P. 120 — R. 40
»	» 12 »	» T. 40°,6, P. 124 — R. 40
»	» 1 p. m.	» T. 39°,5, P. 116 — R. 36
»	» 4 »	» T. 38°,6, P. 110 — R. 28
»	» 7 »	» T. 38°, - P. 100 — R. 24
14 Ottobre	» 7 a. m.	T. 36°,6, P. 80 — R. 18

*Stato generale.* — L' ammalato presentasi molto debole e anemico; continua sulla pelle una leggiera tinta sub-itterica; lagnasi di

un senso di addoloramento in tutte le membra; ha poco appetito, ha avuto delle evacuazioni alvine durante la notte; continua ad essere apirettico.

Nei giorni successivi (15, 16, 17, 18 ottobre) l'ammalato non ha avuto più febbre. Finalmente il giorno 19 domanda di uscire, sentendosi migliorato in forze e temendo ulteriore sperimento.

Dopo questa succinta esposizione, il primo fatto degno della più alta importanza clinica, è relativo alla costante relazione che si nota tra la intossicazione della chinina e la infezione malarica.

Sembra a prima giunta questa una relazione accidentale, eppure dopo tante osservazioni sul proposito, non si è registrato ancora un fatto fuori la sfera della infezione malarica.

Quantunque non sia questo un fatto da potersi determinare con spiegazioni dimostrative, pure, appoggiato da tante analoghe osservazioni può solamente suppersi, come io altra volta pensava (\*), che la deteriorazione dell'organismo, avvenuta sotto la speciale influenza del veleno malarico, possa in certi organismi determinare una tale suscettibilità particolare, da renderli incompatibili o meglio intollerabili a qualunque preparato di chinina e a qualunque dose anche minima dello stesso. Confesso però non intendere con ciò sostenere in modo esclusivo essere la cachessia palustre il solo fattore patogenetico di questa particolare modificazione nei poteri reagenti di siffatti organismi, perchè, se così fosse, la sindrome dei fenomeni da me descritti, sarebbe certamente osservabile più frequentemente di quanto lo è. (\*\*)

Quale altra considerazione opportuna ci fornisce anche l'individuo in esame? Già, lo avete appreso, l'uso del chinino per lui non è nuovo; fin da moltissimi anni fa, colpito come è stato da reiterate febbri a tipo diverso, le ha sempre allontanate con l'uso del solfato di chinina, e qualche volta anco a dosi un po' forti; eppure dopo tanto consumo i primi sintomi d'intolleranza di questo rimedio non si sono appalesati che poche settimane addietro, cioè, come precisa lo stesso infermo, il giorno 12 dello scorso Settembre dietro la ingestione di soli 50 centigrammi di chinina. Or non so-

---

(\*) TOMASELLI. Op. cit.

(\*\*) TOMASELLI. Op. cit.

lo in questo, ma in tutti i casi analoghi, è stato chiaramente accertato, la quantità del chinino non avere in generale alcuna relazione con la intossicazione speciale di cui è parola. Se in taluni, è vero, la stessa è avvenuta dopo un consumo eccessivo del sudetto farmaco, non è questa certamente la condizione, da alcuno impropriamente creduta, che dispone allo avvelenamento; nè è questo un fatto relativo esclusivamente allo stesso preparato di chinina o ad un solo di esso, chè, avvalendomi su ciò di molte osservazioni proprie, ho potuto costantemente constatare, là dove si manifesta siffatta intolleranza, che tutti i sali di chinina indistintamente producono lo stesso effetto, restando sempre invariata per tutta la quistione della quantità, cioè a dire producendosi il fenomeno come ho detto, ugualmente anche con dosi non superiori ai 10 o 15 centigrammi. Aggiungendo anche, che la impressionabilità organica di questa speciale azione dei preparati chinacei cresce col numero degli avvelenamenti istessi. Oltrechè la quantità, la intensità del fenomeno, è stato le tante volte comprovato, dipendere dalla frequenza delle somministrazioni del chinino, sia per fatto clinico, sia per esperimento, onde studiarne meglio il carattere, al punto che il persistere anco con quantità frazionatissime potrebbe riuscire di serio nocumento all'ammalato istesso, la di cui esistenza più che da una perniciosa, potrebbe essere addirittura compromessa dal farmaco, creduto a buon diritto specifico di qualunque affezione malarica. E sulla intensità, non che sulla precoce manifes'azione di siffatti sintomi tossici, fra tante osservazioni che potrei enumerare sul proposito, mi giova richiamare infatti i fenomeni rilevati nel nostro infermo. In esso i primi sintomi si appalesarono il 12 settembre, dopo quattro ore dalla ingestione del chinino; in seguito, nello intervallo di altri pochi giorni, ripetutasi la somministrazione di altre frazionate quantità del farmaco, la manifestazione dei primi effetti della intossicazione non si avverava più dopo quattro ore, come nella prima volta, ma a poco a poco in un intervallo di tempo sempre più breve, fino a quello di un' ora, come fu attentamente comprovato nell'ultimo tentativo, praticato, il giorno 13 ottobre, per provare meglio da noi stessi l'insieme dei fatti. È stata ancora confermata con l'esame chimico delle orine, ripetuto di ora in ora, la corrispondenza dei fenomeni morbosi in rapporto all'azione di preparati di chinina e soprattutto la manife-

stazione e le variazioni dell'ematuria con l'assorbimento e la eliminazione dei sudetti preparati; la quale cessava colla scomparsa della chinina nell'orina. Quale sia la patogenesi di questo fenomeno non è facile determinarlo, trattandosi specialmente di un fatto non comune legato ad una speciale suscettibilità individuale.

Del resto ogni spiegazione non rischiarebbe meglio il fatto della *idiosincrasia*, e pare che in questi casi speciali il chinino spieghi un'azione chimica diretta sulla composizione del sangue, sdoppiando cioè i suoi componenti globulari. Cosa certa intanto si è, che, clinicamente, il chinino in siffatti individui agisce risvegliando quella suscettibilità, che l'infezione malarica ha latentemente preparato.

L'importanza poi di questa malattia provocata dalla chinina per noi non è certamente, come qualcuno ha voluto che fosse, legata esclusivamente alla presenza della sola *emoglobina* o a quella dei *globuli rossi*.

Secondo me, l'*emoglobinuria* o l'*ematuria* è un accidente, un fenomeno, il di cui significato, sotto il rapporto clinico è sempre secondario; e a questo riguardo non è a negarsi, che in taluni casi si ha solamente *emoglobinuria*, come è stato constatato anche dal prof. Karamitzas (d'Atene), ed ultimamente dal prof. Cervello e dal dott. Casella (\*) mentre in moltissimi altri, abbondando anche la *emoglobina*, si è potuto costatare la presenza di scarsi globuli rossi, provocata, al certo da iperemia nelle vie urinarie, durante il passaggio della stessa emoglobina.

Sotto questo rapporto conviene specialmente, conservare la denominazione di *febbre ittero-ematurica da Chinina*, anzichè di *emoglobinuria da Chinina*, perchè la prima comprende gli elementi morbosi prevalenti di questa forma clinica, non allontana il fatto della presenza possibile di globuli sanguigni, e perchè infine la ravvicina alla *febbre ittero-ematurica da malaria* colla quale potrebbe confondersi.

Non dissimulo però dichiarare come quest'ultima sia molto rara ad osservarsi in queste nostre regioni: e da parte mia dichiaro francamente di non avere osservato mai la *febbre ittero-ematurica da malaria*.

---

(\*) *Riforma medica* 268-269. 1887.

Comunque sia, l'importanza del fenomeno però sta in questo, che la presenza del sangue nelle urine era stata segnata da alcuni medici come un fatto di poco valore, assegnato dai più o alla natura della febbre o all'eccesso del chinino, ma nessuno aveva pensato legare il fenomeno ad una forma febbrile speciale *ùtero-ematurica*, suscitata dalla chinina anco in piccolissima quantità.

Ora quantunque l'*emoglobinuria* sola o con ematuria sia un fenomeno dipendente in certi casi dall'azione speciale della chinina, pure diventa un fatto importante, considerandolo sotto il punto di vista semiologico, differenziandolo da tutte quelle altre cause che possono determinarlo; ed è su questo, che, senza dar peso alla presenza o no di pochi globuli rossi, quando vi esistessero, intendo fissare con precisione il fatto, paragonando il fenomeno sotto il rapporto clinico di queste diverse cause determinanti.

Ed anzitutto, quantunque in pratica conoscesi una forma di *emoglobinuria* classicamente descritta, prodotta sovente dall'azione del freddo, pure non avendo questa nessun rapporto etiologico nè alcuna analogia pel suo andamento con quella da noi le tante volte constatata, mi è opportuno limitare solamente il confronto tra l'*ematuria da malaria*, e quella da *chinina*.

Nell'uno e nell'altro caso sorge comune un fenomeno generale, la febbre, e un altro fatto riferibile al colorito itterico più o meno intenso della pelle e a quello sanguinolento delle urine da costituire due stati morbosi febbrili analoghi nei loro caratteri esteriori, differenti però per la causa che serve a determinarli; l'una addimandasi *febbre ittero-ematurica palustre*, perchè prodotta dalla sola influenza malarica, e l'altra *febbre ittero-ematurica da chinina*, perchè prodotta da una speciale azione dei preparati di chinina; nell'una e nell'altra, come ho detto, il fenomeno generale comune è la sola febbre, il colorito speciale itterico della pelle e quello delle urine, in tutto il resto invece la differenza è massima, anzi diametralmente diversa, tanto in rapporto allo sviluppo, quanto in rapporto al decorso e alla cura soprattutto. Nella prima come è da credere per ogni manifestazione clinica malarica, ogni fenomeno è subordinato alla influenza dell'agente malarico esclusivamente, omogeneo, direi quasi, alla espressione sintomatica di tutto ciò che ha legame a questa causa infettiva, e dove il chinino ha il trionfo di

un agente specifico; nella seconda è il voluto *rimedio* invece quello che svela la terribile scena, ed allora l'insorgere tempestoso di ogni singolo fatto è nelle nostre mani, e nella nostra volontà il ripeterlo, e dove il chinino non più trionfa ma nuoce e persistendo ammazza.

In conclusione adunque noi osserviamo clinicamente la medesima forma sintomatica, è vero, in seguito al *freddo*, alla *malaria* e alla *chinina*, ma parmi abbastanza affermato il carattere differenziale con cui il processo morboso comportasi diversamente sotto l'influenza di ciascuna di queste cause e sommamente accertato in ultimo il fatto come la chinina eserciti in certi individui affetti da malaria un effetto eminentemente tossico, il quale si spiega per un'azione dissolvente su i globuli sanguigni, trovando l'accesso febbrile istesso possibilmente una ragione in siffatta distruzione dei globuli nella circolazione a cui deve a ragione riferirsi l'*emoglobinuria* o l'*ematuria* che l'accompagna.





### III.

#### La Intossicazione Chinica o Febbre Ittero-Ematurica da Chinino. (\*)

SIGNORI,

Già si conosce, come da più anni io abbia perseverato accuratamente nello studio di alcuni fenomeni morbosi speciali, provocati da un'azione strana della chinina, da costituire per la loro costanza un tipo clinico distinto; e senza punto trascurare l'analogia che corre con altri processi morbosi, ne ho studiato con ripetuti esperimenti le grandi differenze. (\*\*)

Anzitutto m'imponenza l'obbligo di studiare il fatto clinico nell'interesse della pratica.

Dopo essere riuscito in questa prima parte, restava a completarne una seconda, d'interesse scientifico, ed assai più difficile, la *ragione fisio-patologica dei singoli fenomeni*.

La prima ha avuto una dimostrazione completa e definitiva; la seconda lascia ancora molte lacune.

È noto abbastanza, come la chinina, sotto condizioni speciali in individui affetti da infezione malarica, determina, appena messa in

---

(\*) Relazione letta al Primo Congresso di Medicina Interna tenuto in Roma nell'Ottobre 1888.

(\*\*) *La intossicazione chinica e la infezione malarica*, ecc. — Estratto dagli *Atti dell'Accademia Gioenia di Scienze Naturali*. — Serie III. v. XI. — Memoria I. Catania Tip. Galatola 1874. — Idem Memoria II, 1877.

circolazione, uno insieme di fenomeni gravi. Essa provoca ora una ematuria semplice, ora in grado maggiore una *febbre ematurica*, e finalmente una *febbre ittero-ematurica* più o meno grave, con tutto l'apparato di una letale intossicazione sanguigna, paragonabile ad un accesso di febbre perniciosa malarica.

La ematuria provocata dalla chinina era stata notata da diversi medici; ma in generale fu ritenuta come un fenomeno di poca importanza. Non è lo stesso per la *febbre ittero-ematurica* da chinina, la quale, pria delle mie osservazioni, era assolutamente sconosciuta. È stato questo l'argomento, che soprattutto ha occupato per molti anni la mia attenzione, attesa la sua grande importanza pratica.

I limiti ristretti di questa relazione, non mi permettono che di esporre le conclusioni delle mie ricerche.

Le condizioni che favoriscono questa strana azione della chinina sono due:

1. *La infezione malarica cronica e talvolta recente.*
2. *Una idiosincrasia speciale sovente ereditaria.*

La individualità rappresenta la condizione disponente speciale, e la malaria la condizione che determina nell'organismo questa intolleranza per la chinina, la quale spiega sotto l'influenza di questi due elementi un'azione tossica, sviluppando una serie di fenomeni morbosi, uniformi in tutti i casi.

Essa, quando viene somministrata per curare una febbre malarica o per prevenire il possibile ritorno di una recidiva, non produce più quei salutarî compensi, tante volte per l'avanzî constatati, ma invece suscita un accesso febbrile nuovo, diverso, per l'ora di sviluppo e per la forma sintomatica, da quello malarico.

Esso ordinariamente svolgesi dopo una a sei ore dalla ingestione della chinina. Mentre il paziente trovasi apirettico e nella massima tranquillità, viene assalito da tremore convulsivo più o meno violento, con abbassamento di temperatura esterna; il viso gli diviene pallido, la faccia si contrae ed esprime gravi sofferenze, un timore per la morte e non di rado avversione per la chinina; avverte anche peso doloroso ai lombi. Dopo una o due ore di questo primo stadio, la temperatura aumenta rapidamente con un grado d'ipertermia considerevole nei casi gravi, da toccare 41 e 5 a 42 centigrado, l'infermo ha vomiti di bile più o meno abbondante e tal-

volta diarrea biliosa; contemporaneamente sente il bisogno imperioso di urinare, ed emette urine abbondanti e sanguinolenti, che si ripetono a brevi intervalli; succedono a ciò la salivazione, l'angoscia precordiale, la dispnea, lipotimie ricorrenti e l'itterizia. La durata del parossismo è relativa all'intensità della febbre, la quale svolgesi più o meno grave in ragione dell'azione che spiega la chinina. Ordinariamente dopo 24 a 48 ore il parossismo termina per defervescenza brusca o graduata, e con esso tutti i fenomeni che l'accompagnano, eccetto quello dell'itterizia, che potrà persistere per alcuni giorni ancora.

Se non sopravvivono altre intossicazioni, l'infermo riacquista la sanità dopo lunga convalescenza. Ma se i parossismi tossici si ripetono a brevi intervalli per l'insistenza della chinina, e molto più, se se ne aumenta la dose, l'infermo cade rapidamente nel collasso e la morte per paralisi cardiaca pone fine alle sue sofferenze. (Osservazioni I e XIII).

Questo parossismo sta in nesso genetico con la chinina; si sviluppa appena si mette in circolazione la stessa e si prolunga durante la sua persistenza; cessa appena la reazione della chinina nelle urine manca; si rinnova quante volte se ne ripete la somministrazione.

È fuori dubbio adunque, che la chinina in circostanze speciali spiega un'azione pirogenetica, provocando un parossismo febbrile.

Anzitutto sono importanti le alterazioni che il sangue subisce in seguito a questa speciale azione della chinina, come rilevasi dall'esame dello stesso e da quello delle urine.

In generale il sangue subisce una rapida dissoluzione. Osservato durante l'accesso, i globuli rossi si presentano alquanto scolorati, alcuni sformati e sfrangiati.

Il rapporto tra i globuli rossi e bianchi si modifica.

Dopo l'accesso in generale i globuli rossi si trovano diminuiti, ma questa diminuzione varia talmente nei singoli casi da non potersi assegnare una misura precisa.

Esaminato il sangue all'emometro prima dello esperimento, ed appena terminato il parossismo chinico, presenta sempre in questo secondo esame, in confronto al primo, una quantità inferiore di emoglobina, che oscilla tra 10 a 20 gradi.

L'orina, prima dello esperimento e durante l'accesso malarico, non presenta che i caratteri di un'orina pressochè normale.

Le orine emesse durante il parossismo chinico sono di colore rosso-bruno, più o meno intenso, dovuto all'emoglobina in più o meno abbondanza e contengono pigmenti biliari, coesistendo l'itterizia.

Al microscopio si osservano cellule epiteliali, cilindri epiteliali, cilindri fibrinosi, detriti organici amorfi più o meno abbondanti, costituiti in gran parte da globuli rossi ben conservati.

Durante la persistenza del parossismo si costata la presenza della chinina.

Tali sono in complesso gli elementi principali, che trovansi in relazione con la chinina; ma relativamente agli altri elementi, ed in rapporto ai singoli casi, vi possono essere alcune differenze, come avviene per l'urea, la di cui quantità è variabile. L'emoglobina però è uno degli elementi il più costante, ma la presenza dei globuli rossi, sebbene raramente ben conservati, non è da negarsi; se dunque nel maggior numero dei casi trattasi di emoglobinuria, talvolta si ha l'ematuria.

L'importanza di questi casi clinici però non sta nella ematuria o nella ematuria, questo è un fatto secondario, ma in tutto il complesso dei fenomeni morbosi, fra i quali prevale principalmente la febbre.

Dall'insieme di tutti questi risultati si potrà concludere, che la chinina esercita un'azione dissolvente sul sangue, (niente dissimile da quella dell'idrogeno arsenicale, del solfuro di carbonio, ecc.), e che questa dissoluzione si produce rapidamente nella corrente circolatoria; i globuli rossi sono in parte distrutti e si ha una separazione di emoglobina, seguita ora solamente da emoglobinuria e talvolta da ematuria provocata da congestione renale durante il passaggio dell'emoglobina istessa.

Questi prodotti di distruzione del sangue sono la causa principale di diversi fenomeni morbosi consecutivi, senza escludere la possibilità, che la chinina, oltre l'azione dissolvente, eserciti in grado maggiore un'azione paralizzante su i centri nervosi vaso motori.

La presenza dei cilindri fibrinosi nelle orine ha un significato molto importante, per le gravi conseguenze possibili ad avvenire,

come lo sfaldamento epiteliale ed i cilindri epiteliali mostrano già che il rene deve essere, se non altro, gravemente congesto.

Le masse fibrinose, quando sono abbondanti, ostruiscono i canalicoli urinarii e arrestano la secrezione dell'orina. Siffatta ritenzione dell'orine, in toto o anche per parte dei soli elementi solidi, può rendere ragione della consecutiva uremia. Accenno a questo fatto, perchè mi è occorso di osservare, come consulente, un infermo in quest'ultimo stato dopo tre accessi d'intossicazione chinica per alte dosi di chinino. (\*) Però le alterazioni che si costituiscono sui reni sono posteriori alla dissoluzione del sangue: ed io non posso dare alcun dettaglio su di esse, dal momento che tutti i casi da me curati si sono guariti; posso però con sicurezza di fatto accertare, che sono alterazioni fugaci e transitorie, poichè le cellule epiteliali ed i cilindri epiteliali e fibrinosi, dopo terminato il parossismo chinico, non si rinvergono più all'esame delle orine.

Dopo ciò non pretendo d'avere detto e spiegato tutto, ma se dal lato scientifico restano ancora ricerche a farsi ed alcuni quesiti a sciogliersi, questo non menoma l'importanza della intossicazione chinica, la quale è oramai clinicamente un fatto indiscutibile; ed in conferma di questa verità, come risultato delle mie osservazioni, mi limiterò a riferire i seguenti corollari:

1. Lo insieme di tutti questi fenomeni tossici, non è proprietà intima del farmaco, ma è un fatto morboso speciale, legato ad una occulta suscettibilità di alcuni individui, la quale viene determinata dall'infezione malarica. Nè l'abuso o l'eccessiva dose della chinina è da ritenersi causa efficiente dello sviluppo di tale intossicazione, potendo essere prodotta anche da piccole dosi.

2. Tutti i preparati di chinina indistintamente, senza escludere il decotto e l'estratto di china secco, provocano i medesimi accidenti; nelle prime intossicazioni però non tutti con la medesima costanza.

3. Qualunque si fosse la via per la quale il farmaco viene apprestato, non esclusa talvolta la frizione per la pelle, produce sempre il medesimo effetto.

4. Tra la somministrazione del farmaco e l'apparizione dei fenomeni morbosi, corre un periodo di silenzio da una a sei ore, che

---

(\*) Dopo tre accessi consecutivi successe l'anuria, l'uremia, la morte.

varia secondo la maggiore o minore solubilità dello stesso, e secondo la via per cui fu introdotto nell'organismo.

5. I fenomeni provocati dalla chinina persistono, finchè la stessa si mantiene in circolazione, decrescono colla emissione successiva di essa, cessano quando è completamente eliminata, restando come postumi la itterizia, l'anemia, la prostrazione delle forze.

6. Un fatto degno di nota è relativo agli effetti opposti della chinina; chè mentre essa spiega quest'azione tossica, non perde quella antimalarica. Questa doppia azione potrà constatarsi quando la dose sarà sufficiente a prevenire un accesso di febbre malarica semplice. Si avranno allora gli effetti tossici più o meno gravi, ma la febbre malarica sarà troncata o per lo meno ritardata e modificata nella sua intensità.

7. Un altro fatto importantissimo, come risulta indistintamente da tutte le mie osservazioni, è relativo alla coincidenza costante tra l'infezione malarica e l'intossicazione chinica.

Fino al presente per quanto sia in mia conoscenza, posso dichiarare di non avere osservato un caso d'intossicazione chinica, fuori della sfera d'infezione malarica.

8. La deteriorazione dell'organismo e la facilità alla dissoluzione delle emazie, come anche ha osservato il Marchiafava, avvenuta sotto l'azione virulenta del veleno malarico, è la condizione precipua che determina una incompatibilità per i preparati di chinina.

9. Questa incompatibilità è congenita, ma rimasta in latenza per l'avanti, sotto migliori condizioni organiche. Secondo me, è una *idiosincrasia* speciale, sovente ereditaria occasionata dall'infezione malarica.

Il mostrarsi questo strano effetto così raramente, e spesso in molti membri della medesima famiglia conferma questo mio concetto.

10. Se l'infermo si allontana dai luoghi paludosi, si ricostituisce e per lungo periodo di tempo non ha più febbri malariche, potrà tollerare la chinina nella ricorrenza di nuova infezione<sup>(\*)</sup>; ma sarà una tolleranza temporanea poichè i fenomeni tossici non tarderanno a mostrarsi, usando per reiterate volte la chinina.

---

(\*) Questo fatto è ammissibile per alcuni solamente, mentre altri, quantunque rimessi, conservano sempre la stessa intolleranza.

Dopo questa brevissima esposizione ritengo essere difficile, per non dire impossibile, la confusione tra la intossicazione chinica, la febbre ittero-ematurica da malaria e la emoglobinuria parossistica.

La confusione tra la *febbre ittero-ematurica da chinina* e la *febbre ittero-ematurica da malaria*, è possibile non solo per il modo di sviluppo e forma, ma più di tutto per la coincidenza di questi due elementi causali. Ma seguendo lo sviluppo della febbre ed i compensi della medicazione in relazione alle cause, *chinina e malaria*, sarà facile distinguere l'uno dall'altro processo morboso, diguisachè mi sembra trovare qui la giusta applicazione del *post hoc, ergo propter hoc*.

Un primo fatto di grande rilievo e su cui si poggia la questione d'ordine clinico, risulta da tutti i casi d'intossicazione chinica fin qui pubblicati da me e da altri, i quali si sono avverati in individui affetti da febbri palustri semplici, oltre a due casi di nevralgia facciale quotidiana da me registrati.

Ma notisi bene: non si tosto essi prendevano la chinina (durante l'intermissione), che ne seguiva un accesso febbrile più intenso, con la prevalente forma ittero-ematurica. Ora io ritengo, che la confusione tra la *febbre malarica* e la *febbre da chinina* potrebbe essere possibile, qualora vi fosse analogia nella forma sintomatica; ma il travedimento è impossibile, essendo le febbri malariche che precedono la chinina, essenzialmente diverse. Esse non hanno presentato mai le parvenze della febbre ittero-ematurica prima di somministrare la chinina.

Per lo contrario questa forma costantemente è stata osservata dopo l'uso della stessa, talchè il suo sviluppo non è coincidente con quello della febbre malarica, la quale, ricomparendo dopo l'accesso chinico, conserverà il suo tipo e la sua primitiva forma semplice, scompagnata da itterizia e da ematuria.

Io non mi sono mai trovato nel caso di osservare una febbre malarica ittero-ematurica, prima che si fosse somministrata la chinina, nè quando s'è cessato l'uso della stessa.

Dopo questi dati, credo non essere possibile una confusione tra gli effetti della chinina e la febbre malarica propriamente detta. Dunque, se la febbre che succede all'azione immediata della chinina, è dissimile da quella che la precedeva per intensità, per forma e per



tipo, non pare logico il credere che sia del tutto diversa nella sua natura? Ed aggiungo (senza ricordare i casi di nevralgia facciale), che la chinina non provoca la febbre ittero-ematurica solamente quando si dà per troncata una febbre malarica, ma produce eziandio i medesimi effetti somministrata come profilattico, ed il medesimo effetto si ripete data a titolo d'esperimento.

Mi pare che si debbano proclamare i fatti, più che la teoria.

Non pertanto si potranno mettere avanti due dubbî.

1. Che la febbre malarica, indipendentemente dall'azione della chinina, da semplice si trasforma in febbre perniciosa *ittero-ematurica*.

2. Che la chinina attivando la contrattilità del tessuto splenico per un'azione diretta sulle fibro-cellule muscolari, provoca un versamento abbondante di veleno malarico nella circolazione, e per ciò una febbre di maggiore intensità con i caratteri della *perniciosa ittero-ematurica*.

A questi dubbî io rispondo:

Che una febbre malarica semplice possa degenerare in perniciosa, è un fatto comunissimo, è una conoscenza clinica di antichissima data. Però non so comprendere come mai una febbre malarica, la quale decorre per molti giorni sotto le forme di quotidiana o di terzana semplice, diventi ad un tratto perniciosa e, quel che è più, sempre perniciosa ittero-ematurica non appena si somministrano i preparati di chinina?

Che la milza si contrae sotto l'azione della chinina, è un fatto che primieramente fu dimostrato dal Prof. Cantani e poscia confermato sperimentalmente da Rochefontaine. Ora, ammesso che la milza sia il serbatoio del veleno malarico, ed ammesso pure che la chinina a piccole dosi, eccitandone la contrattilità, ne favorisca il versamento nel circolo sanguigno e quindi lo svolgimento di una febbre più o meno grave, come mai questo fatto è raro ad osservarsi, e tutte le volte che avviene si debba avere costantemente una febbre ittero-ematurica e mai altra *perniciosa comitata*?

Nelle nostre provincie Siciliane dominate dalla malaria è usanza quasi generale di tutti coloro che sono obbligati a vivere o frequentare quei luoghi, di prendere quotidianamente piccole dosi di chinina, come profilattico. Ebbene, per quanto ne sappia, la chinina non è seguita da febbre o da altri fenomeni speciali, ad onta di essere

affetti da tumore splenico più o meno voluminoso. Nè vale il dire che il tessuto splenico abbia perduto la sua contrattilità, perchè se questa ragione è ammissibile per un caso eccezionale, certamente non potrà valere per tutti. Lo stesso possiamo dire di coloro, che, soffrendo febbri malariche croniche con tumore splenico, usano senza detrimento piccole dosi di chinina.

Premesso ciò, sento il dovere confessare di non avere mai osservato nelle provincie Siciliane (\*) una febbre ittero-ematurica da malaria, s'intende bene, pria che si fossero somministrati i preparati di chinina.

È un'osservazione di grande importanza, la quale secondo me, confermandosi, porterebbe un'evidente riforma nella patologia di queste febbri.

Lontana del resto l'idea di voler pregiudicare la letteratura medica. Se in alcune provincie della Sicilia dominate dalla malaria, ove non mancano le perniciose comitate le più strane, non s'è osservata da me la febbre ittero-ematurica, ciò non vuol dire che essa non esista in altre regioni, o che altri non l'abbia osservata.

Però è mio debito notare nell'interesse della *Geografia medica*, ch'essa in alcune regioni malariche della Sicilia non è così facile ad osservarsi, come nel Madagascar, nelle Antille, nel Senegal, nella Guadalupa ed in Grecia (\*\*).

Molti hanno scritto sulla febbre biliosa ematurica da malaria di quelle regioni (Daullè, Lebeau, Dutroulau, Béranger Feraud, Pellarain, ecc....); ma uno fra gli ultimi lavori più completi è quello del Pellarain (1896) (\*\*\*), dal quale rilevasi che molti casi d'intossicazione chinica sono compresi nel numero della febbre ittero-ematurica palustre (\*\*\*\*).

Nei casi riferiti dal Pellarain, l'itterizia e l'ematuria apparivano dopo la somministrazione della chinina, mentre preesistevano febbri

---

(\*) Provincie di Catania, Messina, Caltanissetta, Siracusa, Girgenti.

(\*\*) KARAMITZAS, *Sulla febbre ematurica palustre*, Atene 1882.

(\*\*\*) Des fièvres bilieuses des Pays chauds en général et de la fièvre bilieuse hématurique en particulier. Paris, 1896.

(\*\*\*\*) L'intossicazione chinica e la febbre ittero-ematurica. Osservazioni critiche pel Dott. G. B. Ughetti. (V. in seguito, lavori degli Assistenti all'Istituto di Clinica medica).

malariche semplici, e persistendo nella chinina, gli infermi perivano nel maggior numero. L'egregio scrittore francese, da diligente osservatore, si era accorto di questo fatto strano, ma non sapea rendersi ragione ed ecco come si esprime:

« Tra i medici del paese (Guadalupa) vi è una tal unanimità riguardo agli inconvenienti del solfato di chinina somministrato nella febbre biliosa ematurica, che conviene tenerne conto sino a maggiori informazioni. L'opinione pubblica è sì bene stabilita su tal punto che ogni giorno che un malato emette orine nere, voi udite: non fa meraviglia, *ha preso molta chinina*. Una ragione che avrebbe valore se il fatto fosse provato, è, che non si vede nel paese la febbre ematurica, se non da che vi si usa il chinino. Quanto a me, senza escludere la chinina dal trattamento curativo di questa febbre, ritengo non doversi adoperare che a dose moderata. »

In altro luogo si esprime così:

« Le febbri palustri di forma biliosa sono estremamente frequenti, la febbre biliosa ematurica è invece relativamente rara, e non si mostra che nelle febbri antiche e molte volte recidive. »

È curioso come queste idee del Pellarain concordano col risultato delle mie osservazioni, già registrate nelle mie Memorie del 1874 e 1877.

Sebbene un tale avvelenamento (parlo della chinina) in certi casi succeda dopo aver fatto lungo uso di chinina, pure non devesi attribuire all'intolleranza del preparato per la sua eccessiva quantità, ma all'infezione malarica ripetuta, che spiega la sua grande parte o almeno è la causa morbosa che determina nell'organismo questa speciale intolleranza per la chinina.

Dirò infine che la febbre ittero-ematurica da chinina non ha alcun rapporto coll'emoglobinuria parosistica, ed i casi da me descritti nella loro natura sono essenzialmente diversi da quelli riferibili a quest'ultima.

L'azione del freddo, fuori dell'influenza simultanea della malaria e della chinina e sotto ben altri elementi costituzionali (sifilide), come ha fatto rilevare il Prof. Murri in un suo eccellente lavoro, ha un valore clinico indiscutibile nello sviluppo dell'emoglobinuria parosistica.

Lo sviluppo di questo tipo clinico ad accessi ed intervalli va-

riabilissimi, da un giorno ad un anno intero, avviene sempre sotto la medesima influenza del freddo.

La chinina non esercita alcuna azione nociva sull'emoglobinuria parosistica, come il freddo non spiega alcuna influenza sulla intossicazione chinica.

Sicchè conchiudo, che i casi da me descritti non hanno alcun rapporto con quelli del Cantani, di Dresler, Lichtheim, Immermann, ecc.

Ed oramai mi sembra abbastanza dimostrato di osservarsi clinicamente la medesima forma sintomatica in seguito alla *malaria*, *al freddo*, *alla chinina*.

Sarebbe importante conoscere in quali condizioni speciali trovisi l'organismo in rapporto a queste diverse cause; però è a sufficienza dimostrato che il processo morboso si comporta diversamente sotto l'influenza di ciascuna di esse, tanto nel suo sviluppo e decorso quanto in rapporto alla cura.

Dopo quanto ho esposto concludo:

1. Che la chinina in alcuni individui affetti da febbri malariche spiega un'azione tossica provocando l'*ematuria* e più spesso una *febbre ittero-ematurica*.

2. Che in questi casi bisogna sospendere i preparati di chinina, e curare la febbre malarica con i *succedanei*. (Eucaliptus, liquore arsenicale, ecc.) Però in caso di febbre perniciosa si sente il bisogno o di un succedaneo alla chinina, o di un antidoto che neutralizzi l'azione tossica della stessa.

Porgo termine, o Signori, a questa mia relazione col riferire in breve la storia di un caso tipico d'*intossicazione chinica*, osservato nella mia sala di Clinica Medica nello scorso mese di Agosto, e che è stato soggetto di esperimento.

(XVI oss.) — Distefano Antonino, di anni 27, contadino da Centuripe, è un giovane di buona costituzione, figlio di genitori sani, ha cinque sorelle e tre fratelli, che sono sempre vissuti benissimo. Nel 1882, avendo dovuto lavorare per guadagnarsi da vivere in luoghi malarici, infermò di febbri periodiche, per la prima volta in sua vita, usò a lungo diversi sali chinici, che gli fugarono per poco tempo la febbre, senza arrecargli fenomeni di intolleranza alcuna. Recidivante sino alla primavera del 1883, si guardò bene di

ritornare in luoghi malarici e così visse bene sino al Luglio ultimo, 1888. Ma incalzando il bisogno di lavoro e non trovandolo che alla Piana di Catania, colà egli si recò nel mese di Maggio, e vi lavorò nelle messe e poi nella trebbia, in buone condizioni di salute, fino alla metà di Luglio.

Il 16 di questo mese lo colse la febbre malarica, con brividi, calore e sudore; si ripeté nei giorni successivi fino al 19, mantenendo la forma quotidiana. Il 20 l'infermo si recò a Catania, fu visitato da un medico che gli prescrisse un grammo di solfato di chinino che il paziente prese, ma dopo sette ore circa ricomparve la febbre, prolungandosi per tre giorni; al cadere della quale il medico credette opportuno ripetere la medesima prescrizione di solfato di chinino; infatti nella notte dal 25 al 26 Luglio il paziente prese il chinino dalle ore 9 p. m., alle 12; però questa volta al tocco dopo la mezzanotte, sentì un insolito malessere, un brivido intenso di febbre in tutta la persona, un'ambascia all'epigastrio ed un grande abbattimento morale e fisico. Alle 5 a. m. sentì forte bisogno di urinare e si accorse del colore rosso sangue delle proprie orine; la febbre si sviluppò con calore intenso la nausea e la pena all'epigastrio perdurarono per circa 48 ore.

Malgrado che il 29 luglio si sentisse relativamente migliorato e quasi libero dalla febbre, pure non ebbe la forza di recarsi all'Ospedale Vittorio Emanuele ove ardentemente desiderava ricoverare, avendo del tutto perduta la fiducia nel suo medico curante. Soltanto il 2 Agosto potè l'infermo presentarsi all'ospedale, ove, fu ricevuto e destinato alla Sala Tomaselli, al N. 108; e dopo averlo fatto riposare e ristorare con brodi e Marsala, si passò alle osservazioni fisiche.

*Stato del paziente all'entrata* — L'infermo si presenta debole, alla semplice narrazione delle proprie sofferenze si stanca. È di un colorito giallo paglierino su tutta la pelle; presenta pallidissime le prolabbia; soffre facilmente delle vertigini alla deambulazione.

È di statura piuttosto alta, pesa Chilogrammi 56,200; la forza della mano destra segna al dinamometro 42 1/2, e 42 sulla sinistra; ha muscoli ben sviluppati, la capacità respiratoria è di 2500 c. c.

Stato funzionale degli apparecchi organici piuttosto buono.

Come note d'importanza esistono soffi dolci al cuore al primo

tempo e ai grossi vasi del collo rumori di trotto (anemici) e tumore splenico, che misura 9 centimetri nel diametro verticale e 29 nel trasversale. Normali le funzioni della digestione ed evacuazione.

*Diaria ed Analisi delle urine anteriori alla somministrazione del chinino* — Il 3 agosto l'infermo è già apirettico, non avverte altre molestie, eccetto un dolore all'ipocondrio sinistro, più sensibile sotto la palpazione; ha poco appetito, ma dorme bene la notte.

Raccolte le urine emesse dalle ore 9 ant. del 2, alle 9 ant. del 3 agosto, se ne fa l'analisi.

### I. Analisi delle urine

CARATTERI fisici	Quantità . . . . .	1200 c. c.
	Colorito . . . . .	giallo-carico
	Aspetto . . . . .	limpido
	Odore . . . . .	normale
	Consistenza . . . . .	fluida
	Densità . . . . .	1026
	Reazione . . . . .	acida
CARATTERI chimici	Sali inorganici . . . . .	normali
	Urea . . . . .	16,372 per mille
	Uratì . . . . .	abbondanti
	Urofeina . . . . .	abbondante
	Albumina . . . . .	assente
	Glucosio . . . . .	assente
	Uroetrina e pigmento biliare imperfetto del Primavera	tracce

CARATTERI / Cellule dello strato superficiale della vescica; corpuscoli di muco; microscopici / granuli di urato di soda.

Nelle ore pomeridiane del giorno 3, l'infermo febbricità con un massimo di 39° 8: il 4 la temperatura scende a 38° alle 6 a.m.; ma raggiunge 40°,4, alle 4 p.m. — Si somministra un grammo di antipirina. Il giorno 5 alle 6 a.m. l'infermo ha leggera febbre a 38°, che man mano va cadendo con sudore nelle ore p.m.

La mattina del giorno 6 agosto, essendo il paziente libero di febbre sin dalle 3 a.m.; si osserva il sangue relativamente alla quantità dell'emoglobina, e si hanno 70 gradi all'emometro di Fleisch.

Compiute queste ricerche si passa al primo esperimento.

6 Agosto. Preparata una soluzione di bicloridrato di chinino di

grammo 1, in tre grammi d' acqua distillata, si pratica una prima iniezione sottocutanea al braccio destro, alle ore 8, 40 a.m.

Trascorsa un'ora senza alcun notevole sintomo, si fa una seconda iniezione alle 9, 40. Alle 10, 20 il paziente viene preso da freddo intensissimo, in tutta la persona, ha nausea e scialorrea, sente come paralizzati gli arti inferiori e le mascelle; ha cianotiche le guance, le prolabbia, la punta del naso e le unghie, l'agitazione e lo spavento sono marcabilissimi; il freddo si protrae fino alle 11, 25; la temperatura a quest'ora è di 41°, 6 con 120 pulsazioni e 40 atti respiratorii.

Alle 11, 35 si ha la prima emissione di urine, le quali, raccolte in bicchieri ben tersi, si analizzano immediatamente.

**I. Analisi dopo l'accesso dell'intossicazione chinica, cioè ore 2, 55 dopo la 1<sup>a</sup> iniezione.**

CARATTERI fisici	Quantità . . . . .	60 c. c.
	Colorito . . . . .	rosso-bruno
	Odore . . . . .	spermatico
	Aspetto . . . . .	torbido-sedimentoso
	Consistenza . . . . .	poco fluida
CARATTERI chimici	Densità . . . . .	1030
	Reazione . . . . .	acida
	Carbonati . . . . .	abbondantissimi
	Cloruri . . . . .	scarsi
	Solfati e fosfati . . . . .	normali
	Urofeina . . . . .	normale
	Albumina . . . . .	4 per mille
	Emoglobina . . . . .	abbondantissima (*)
	Uroeritrina . . . . .	tracce
	Chinina . . . . .	assente
CARATTERI microscopici	Urea . . . . .	gr. 18, 412 per 1000.
	Grandissimi detriti organici amorfi; cellule epiteliali; zaffi di fibrina; cilindri epiteliali e fibrinosi; il tutto intensamente colorato in giallo rossastro.	

(\*) Per valutare la quantità dell'emoglobina nelle urine si è adoperato il metodo colorimetrico uniformemente a quanto si è praticato nell'ultimo caso pubblicato nell'Archivio di clinica Medica (puntata I, 1888).

Si è usato l'emometro di Fleischl, mettendo in paragone con la scala calorimetrica dell'istrumento la orina allungata con 10 volte il suo volume di acqua distillata, così nella 1<sup>a</sup> emissione si ha avuto 70 gradi all'emometro.

All'una p.m. l'infermo ha una seconda emissione di orine con le seguenti risultanze :

## II. Analisi delle orine dopo l'accesso.

CARATTERI fisici	Quantità . . . . .	c.c. 70
	Colorito . . . . .	rosso-bruno
	Odore . . . . .	di sangue
	Aspetto . . . . .	sedimentoso
	Consistenza . . . . .	poco fluida
CARATTERI chimici	Densità . . . . .	1028
	Reazione . . . . .	appena acida
	Sali inorganici . . . . .	normali
	Urea . . . . .	gr. 20, 316 per 1000
	Urati . . . . .	abbondanti
	Urofeina . . . . .	scarsa
	Albumina . . . . .	gr. 5 per 1000
	Uroeritrina . . . . .	tracce
	Pigmenti biliari . . . . .	un po' aumentati
CARATTERI microscopici	Emoglobina . . . . .	78° all'emometro
	Chinina . . . . .	tracce
	L'osservazione microscopica differisce dalla precedente per una maggiore quantità di cilindri fibrinosi, e l'aumento dell'urato di soda, che costituisce la massima parte del sedimento.	

Alle ore 4 p.m., sempre del giorno 6 agosto, in continuazione dell'accesso febbrile dell'intossicazione chinica si ha una terza emissione di orine, in massima con eguali caratteri della II<sup>a</sup>, differendo soltanto per la più evidente quantità di *chinina*.

La temperatura prosegue elevata 41°,2; *P* 100; *R* 40; l'infermo ha forte sete, ma è molestato dalla nausea e si priva di bere.

Alle 5 pom. si ha una quarta emissione di orine, che analizzate hanno dato in massima i medesimi risultati delle due precedenti; la quantità è stata c. c. 136; il colorito meno oscuro; reazione leggermente acida; densità eguale alla precedente; piccola diminuzione nell'emoglobina e negli urati.

Alle 6 pom. si ha una quinta emissione di 110 c. c. di orina; colore meno oscuro della precedente. Densità 1018. Emoglobina all'emometro 78. Albumina 3,50 per mille. Al microscopio si notano diminuiti i cilindri e gli zaffi di fibrina coagulata e parimente i granuli di urato di soda. Alle 10 p.m. si ha una sesta emissione di



orina di c. c. 600. Colore rosso-bruno; odore quasi normale; aspetto meno torbido; consistenza quasi fluida; densità 1020; reazione leggermente acida. L'albumina è discesa al 2 per 1000; l'emoglobina 66 gradi. La reazione della chinina è tutt'ora evidente, ma meno sensibile. L'infermo verso la mezzanotte si sente migliorato e la febbre cade nelle prime ore del mattino giorno 7. Alle 2,30 a. m. del giorno 7 si ha un'altra emissione di 580 c. c. di orina che dà tuttora qualche traccia della presenza della chinina e contiene piccola quantità di emoglobina, 25 all'emometro. Finalmente nell'orina emessa alle 4,35 a.m. del giorno 7, cessa la reazione caratteristica della chinina, e l'orina ripiglia i caratteri eguali all'analisi fatta pria dell'accesso dell'intossicazione chinica. Il 7 agosto, giorno successivo allo esperimento, esaminato il sangue, l'emoglobina all'emometro dà gradi 60.

Il paziente passa bene i giorni 7, 8, 9 e 10; riprende man mano l'appetito, compie regolarmente la digestione e dorme tranquillo. Si danno 500 gram. di latte al mattino, tre brodi nel corso del giorno con 100 gram. di pane e 150 di vino, diviso in due porzioni; una porzione di lesso a colazione ed una al pranzo.

Le urine si vanno raccogliendo di 24 ore in 24 ore e si analizzano nello insieme con i seguenti risultati medi:

## II. Analisi delle urine normali.

Quantità . . . . .	1250 (nelle 24 ore)
Densità . . . . .	1025
Colorito . . . . .	giallo arancio
Reazione. . . . .	acida
Pigmenti biliari . . . . .	tracce
Sali inorganici. . . . .	normali
Al microscopio non si rinven- gono più cilindri; nè epiteli; persistono solo abbondanti granuli di urato di soda.	

Il giorno 11 Agosto, essendo l'infermo ben rinfrancato, si fa il II. esperimento.

11. Agosto. Alle 7 ant. si fa una iniezione di 0,25 di bicloridrato di chinino, sciolto in un grammo d'acqua distillata; nulla essendo intervenuto di nuovo nel paziente alle 8 ant. si eseguisce una seconda iniezione con la medesima quantità di chinino, sciolto nella eguale quantità di acqua distillata.

Alle 8, 45 l'infermo avverte un grande malessere e quindi dei brividi incalzanti di freddo, che in breve si fa convulsivo ed è seguito da vomito, senso di pena all'epigastrio e tutto l'insieme del quadro clinico caratteristico della chinica intossicazione.

Alle 11, 20 si ha la prima emissione di orine, che sottoposte all'analisi, danno i seguenti risultati:

**I. Analisi delle orine dopo il 2° esperimento seguito da accesso d'intossicazione chinica.**

Quantità . . . . .	c. c. 150
Colorito . . . . .	rosso-bruno
Densità . . . . .	1022
Reazione . . . . .	acida
Urea . . . . .	scarsa
Emoglobina . . . . .	46 all'emometro
Albumina . . . . .	gr. 2, 50 per 1000
Chinina . . . . .	tracce
Pigmenti biliari . . . . .	sensibili
Al microscopio rilevansi abbondanti detriti organici amorfi. Alcuni cilindri epiteliali, altri fibrinosi, numerosi corpuscoli di muco.	

Seguono altre emissioni di orine alle 2 p. m. ed alle 4 1/2 p. m. vomiti.

L'infermo alle 4 ha la febbre alta 41°, 2 con 104 p. e 38 r.— Prova uno sfinimento immenso ed è agitatissimo. Si ripete il vomito di materie liquide, di colorito verdognolo.

Le orine dall'esame si presentano quasi nelle medesime condizioni: emoglobina più abbondante, 76 all'emometro; chinina in maggiore quantità.

Nell'acme della febbre si esamina il sangue; lavato con alcool il polpastrello del dito medio della mano destra, si punge con ago sterilizzato; si leva via la prima goccia di sangue, e si fa penetrare per capillarità una frazione di goccia fra i cuopri ed il porta oggetti; si osserva col 12° ad immersione Zeiss.

Notansi i globoli rossi facilmente disseccabili a forma di riccio, alcuni sformati e sfrangiati. Si rinvencono rari i plasmodi del Marchiafava e Celli. Il paziente passò la notte agitato.

Il 12 Agosto nelle ore del mattino è apirettico; analizzate le urine presentano in massima le note dell'orina normale; l'urea però trovasi discesa a 14, 372 per 1000; e l'uroeritina ancora presente in piccole tracce; i pigmenti biliari in aumento; l'emoglobina e la chinina sono assenti. Il giovane passò il giorno 12 in grande abbattimento e con avversione agli alimenti; si rimette un po' in forze nei giorni 13, 14 e 15, che passa senza febbre ed incomincia ad alzarsi e mangiare un po' bene.

Il 16 però ritorna un po' di febbre, che nelle ore p. m. (4) raggiunse un massimo di 39°, 7.

Sfebbra il mattino del 17, ma verso le 11 a. m. ritorna ad avvertire calore che raggiunge un massimo di 38°, 5. Si lasciava il paziente senza medicazione di sorta per fare un confronto fra questa evidente forma di recidiva malarica quotidiana e l'accesso d'intossicazione chinica; ed infatti raccolte ed analizzate le urine, non presentavano traccia alcuna di sangue, nè cilindri, nè alcuno elemento anormale. Si sono altresì ripetute le osservazioni sul sangue, che hanno rilevato chiaramente ed in numero i plasmodi malarici, le forme semilunari erano in prevalenza, si nota qualche globulo rosso nel quale il plasmodio assumeva la forma di margherita.

Il 18 Agosto. Fin dalle prime ore del mattino il paziente mostravasi indisposto; alle 7 a. m., ora della visita, la temperatura segnava uno stato subfebrile con 37°, 8, nondimeno si determinò di lasciare passare ancora quest'altro accesso per venire ad una medicazione succedanea al chinino. Alle 11 l'infermo è molto agitato, ha una sete vivissima e piglia delle limonee vegetali fresche.

Alle 4 pom. la febbre raggiunse 40°, 2, però si affaccia con sudore che accenna alla cessazione della stessa. Nelle ore della notte l'infermo riposa discretamente, ed alle 7 a. m. del 19 agosto, è libero di febbre (37): a differenza dell'accesso chinico, non sente molta prostrazione e domanda da mangiare. Gli si prescrive una pozione con 3,0 di estratto alcoolico di eucaliptus in 100 di acqua di melissa e 30 grammi di sciroppo di cannella, che prende nelle ore a. m. Pel dopo pranzo si prescrivono 4 gocce di liquore arsenicale del Fowler in 100 d'acqua, da bere un'ora dopo il pranzo.

L'infermo ha febbre ancora il 19 ed il 20, che si spinge fino a 39°, 9. Dal 21 agosto però insistendo sull'uso dell'eucaliptus ed

aumentando fino a 15 gocce al giorno il liquore arsenicale, resta libero, riacquista l'appetito e le forze, e mangia con avidità la sua razione di carne e uova: beve Marsala. Rinfrancato bene il giorno 30 agosto prende congedo per restituirsi in casa propria a Centuripe.

Saggiate la forza, la capacità respiratoria, ed il peso si ebbero questi risultati:

Peso del corpo . . . . .	Chilog. 57, 450
Forza della mano destra . . . . .	gradi 50, 7 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
"    "    sinistra . . . . .	"    45,
Capacità respiratoria. . . . .	3000 c. c.

---



## IV.

### Nefrite acuta con consecutiva uremia nella intossicazione chinica. (\*)

Nei non pochi casi di siffatta intossicazione da me studiati, ho cercato sempre indagare con una certa esattezza la vera ragione patogenetica dell'epifenomeno che dà la impronta principale e caratteristica a simile idiosincrasia, giammai diagnosticabile *a priori* e indipendente sempre dalle forti dosi del farmaco. In tutte le pubblicazioni sul proposito ho avvertito come il fatto della emoglobinuria debba interpretarsi importante, non solo per la parte imponente che rappresenta nella esplicazione in genere del fenomeno, ma come quello che designa fino ad un certo punto, il meccanismo dell'azione dissolutiva del farmaco nelle crasi del sangue.

A tal' uopo ho tentato dimostrare come siffatte alterazioni siano state sempre tali in tutti i casi di simili intossicazioni, caratterizzate cioè da un rapido sdoppiamento dell'ematina dai globuli rossi. Infatti si è sempre accertato, come, durante l'accesso, essi si presentino costantemente più scolorati e sformati e sempre in difetto nel rapporto numerico con i bianchi, e dipiù la emoglobina in una media sempre in meno da quella constatata prima del parossismo.

Ho provato altresì, come per effetto istesso di siffatta intossicazione, anche le urine presentino delle serie modificazioni. Esse si mostrano costantemente cariche di cellule epiteliali e di cilindri fi-

---

(\*) Estratto dalla *Clinica Moderna* — Firenze 1895.

brinosi ed epiteliali, oltrechè abbondantissime di detriti organici amorfi, costituiti in gran parte di globuli rossi alterati.

È stata la presenza di siffatti cilindri nelle orine, che mi ha spinto a ritornare sull'argomento, onde meglio controllare con adeguati esperimenti una più inconcussa spiegazione del fenomeno, da me data del resto fin dalle prime pubblicazioni sul proposito. Tanto più che, quando queste masse fibrinose arrivano ad ostruire i canali uriniferi e ad arrestare quindi la evacuazione delle orine, è avvenuta non di rado una intossicazione uremica delle più terribili da far soccombere un infermo in tempo brevissimo, come è successo ultimamente ad una ragazza avuta in Clinica, morta per uremia dopo 4 giorni dall'accesso chinico.

Pertanto ho voluto giovarmi del reperto necroscopico di essa, onde studiare meglio le alterazioni istologiche dei visceri, principalmente dei reni, non essendo sempre agevole disporre dei casi analoghi per la sezione; ed ecco quello che con l'autopsia si è potuto comprovare.

Anzitutto i reni si sono presentati notevolmente ingranditi e con una consistenza assai meno dell'ordinario. La superficie del taglio si è mostrata untuosa, granulosa e con colorito grigio-giallastro pallido, che si diffondeva anche, sebbene non uniformemente, alla sostanza midollare.

Onde avere più circostanziate conoscenze sullo stato anatomico del rene, son passato anche a far delle ricerche istologiche sui tessuti propri di esso, e previo indurimento dei pezzi e colorazione di essi in ematossilina (Delafield) ho potuto accertarmi, con opportune sezioni, l'epitelio dei tubuli uriniferi presentarsi con rigonfiamento torbido e quasi tutto in uno stato di degenerazione grassa molto pronunciata, e gli stessi tubuli in alcuni punti spogli affatto di epitelio ed altri ripieni completamente di zaffi con tutti i caratteri di un coagulo sanguigno. Il lume dei vasi intercanaliculari si è mostrato in molti siti più ristretto e rimpiccioliti anche i glomeroli istessi. Fra questi ultimi poi e la capsula, in molti altri punti si è notata la presenza di una sostanza omogenea jalina, che riempiva anche i tubuli renali in massima parte.

Riguardo al fegato lo studio istologico ha mostrato, oltre un notevole aumento di volume ed una consistenza accresciuta del pa-

renchima, una pronunziata degenerazione grassa con forte rigonfiamento torbido degli elementi. Negli altri visceri le alterazioni rinvenute sono state piuttosto riferibili alla influenza stessa della infezione malarica di già sofferta.

Per siffatte prove mi è stato agevole quindi stabilire definitivamente come lo insieme dei fenomeni clinici e la intercorrente intossicazione uremica, che in simili casi possa conseguire e chiuderne la scena, siano generalmente da legarsi alle alterazioni anatomiche del rene, consecutive sempre però allo sdoppiamento dei globuli rossi ed al passaggio dell'emoglobina per le vie renali già cennate.

Onde rendere più evidente siffatto assunto, fondato fino adesso sopra un rigoroso apprezzamento di soli fatti clinici ed anatomici, ho fatto istituire una serie di esperimenti comparativi dai miei assistenti della Clinica (Rapisarda e Zangri) mercé i quali esperimenti producendo una dissoluzione artificiale del sangue, e quindi una emoglobinuria temporanea, con mezzi assai semplici ed innocenti, ho potuto successivamente studiare meglio lo stato postumo dei reni, non esclusi il fegato e la milza, e compararne gli effetti.

Il passaggio dell'emoglobina per le vie urinarie è stato sperimentalmente anche da altri (\*) dimostrato, come sia da solo capace a determinare uno stimolo acuto nel rene, e prolungandosi, financo delle forme di nefrite più o meno estese ed intense. Con delle iniezioni di emoglobina; infatti alla dose di 30, 40, 50 e 60 c. c. si son visti costantemente dal De Mattei gli animali divenire ematurici e poco dopo nell'urina di essi riscontrarsi anche albumina e cilindri in grande quantità; mentre nel rene le alterazioni marcate nella struttura e nell'epitelio dei tubuli contorti e dei raggi midollari hanno accertato in modo inconcusso lo sviluppo di una forma acuta di nefrite.

Per queste vedute, ho voluto anch'io far ripetere su conigli siffatti esperimenti, servendomi di semplici iniezioni d'acqua sterilizzata, per produrre l'emoglobinuria sperimentale.

La vena preferita è stata sempre una delle auricolari; in due conigli solamente la iniezione si è fatta invece in una delle crurali.

---

(\*) DE MATTEI, *Contrib. allo studio della patol. dei reni* (Arch. per sc. med; vol. X, n. 20).



In tutti siffatti esperimenti l'esame preventivo delle orine ha permesso accertare sempre tutto normale; invece dopo la iniezione di 60 c. c. d'acqua le orine emesse dall'animale si sono presentate di un colorito rosso gradatamente intenso, che raccolte convenientemente e analizzate hanno mostrato già la presenza di una grande quantità di emoglobina, non che una discreta percentuale d'albumina, con un eccesso di fosfati e carbonati insieme. Dopo 14 o 18 ore della iniezione le orine hanno ripreso però il colorito normale, nè si è più constatata in esse emoglobina od albumina di sorta.

Ripetendo lo esperimento una seconda, ed in alcuni, anche una terza volta, con un giorno o più d'intervallo, gli animali si sono ammalati, e sono morti in seguito quasi tutti, dopo avere emesso una quantità varia d'urina fortemente carica di emoglobina, con albumina e cellule renali non che numerosi cilindri epiteliali, di cui molti discretamente granulosi.

Estratti i reni in tutti, posti ad indurire, e a colorire col metodo precedentemente accennato, e praticate le sezioni, onde studiarne minutamente la struttura, si è potuto notare col fatto: anzitutto lo epitelio dei tubuli visibilmente alterato e interi tubuli distaccati dallo stroma connettivale con cellule, già desquamate, in gran parte libere negli spazi rimasti. Una siffatta desquamazione era in molti casi anche evidente in quei tubuli non profondamente lesi, e molti canalicoli zaffati di mucina in modo da rimanere del tutto occlusi. Il protoplasma delle cellule epiteliali mostravasi un po' rigonfiato; nei nuclei erano scomparsi il *reticolo* e la disposizione propria della *cromatina*, la quale invece mostravasi accumulata perifericamente a nucleo a guisa di cerchietto.

Finalmente nel connettivo interlobulare non era estranea la presenza di qualche leucocito.

Questo esperimento, ripetuto in larga scala, è risultato costantemente identico, e lo studio istologico stesso ha dimostrato sempre le eguali alterazioni nel rene, cioè lo sviluppo d'una nefrite acutissima con un certo grado anche di degenerazione dell'organo.

Or mettendo in confronto queste alterazioni, con quelle già rinvenute e descritte nella ragazza, trovansi certamente dei legami intimi sul meccanismo di tutti i fenomeni e sul processo istologico del rene, per il quale principalmente resterebbe pienamente dimo-

strato essere per tutti i casi le lesioni postume sempre alle dissoluzioni del sangue e dileguarsi appena cessato il parossismo della intossicazione; e che il solo passaggio dell'emoglobina sia invece quello che importa in secondo tempo la congestione al rene e con essa tutti i disturbi già noti e da me del resto altre volte spiegati.

---



**LAVORI**  
**SULLO STESSO ARGOMENTO**

DEGLI ASSISTENTI DELL'ISTITUTO DI CLINICA MEDICA

DIRETTO

DAL PROF. S. TOMASELLI



## I.

### **L'intossicazione chinica e la febbre biliosa ematurica. (\*)** **Osservazioni critiche del dottor G. B. Ughetti. (\*\*)**

Il 10 luglio dello scorso anno, il Prof. Jaccoud presentava all'Accademia di medicina di Parigi (\*\*\*) la II<sup>a</sup> memoria del professore Tomaselli, dal titolo « l'intossicazione chinica e l'infezione malarica » (\*\*\*\*), riassumendone brevemente il concetto clinico con queste parole: « Da tre a sei ore dopo l'ingestione del medicamento (chinina), il malato è preso subitamente da brivido con tremito generale; il viso impallidisce e si copre di sudori freddi; un dolore gravativo si fa sentire ne' lombi, i vomiti biliosi si succedono colpo sopra colpo. A questi sintomi che costituiscono il primo stadio dell'intossicazione, e la durata dei quali è compresa fra una e tre ore, tien dietro una considerevole elevazione di temperatura, che nell'ascella può salire fino a 42° e non è mai inferiore a 39°5; l'ipertermia è d'altronde proporzionale alla gravezza degli accidenti. Nel tempo stesso che questo massimo termico rivela il passaggio dal 1° al 2° stadio, sopraggiungono abbondanti ematurie, che, secondo i caratteri microscopici dell'urina sono dovute ad una vera nefrorragia. Le emissioni d'urina persistono, e sovente vanno accompagnate da evacuazioni alvine sierobiliose, e da dispnea, e tutta la superficie del corpo si riveste d'una tinta itterica. Nei casi lievi possono mancare la dispnea, la diarrea e l'ittero, ma i vomiti, i dolori lombari, e l'ematuria sono fenomeni costanti. La chinina

---

(\*) Estratto dal giornale *lo Sperimentale* an. XXXII 1878.

(\*\*) Già 1° Assistente nell'istituto di Clinica Medica della R. Università di Catania, oggi Prof. Ordinario di Patologia Generale nella stessa Università.

(\*\*\*) V. *Bulletin de l'Académie de médecine* — 2<sup>e</sup> série — t. VI — 28.

(\*\*\*\*) *L'intossicazione chinica e l'infezione malarica*. Contribuzione all'esistenza della febbre per la chinina, pel Cav. Prof. SALVATORE TOMASELLI, Catania, 1877.

manifesta dunque qui gli effetti d' un agente piretogeno, con determinazioni speciali sui reni e sul fegato. Dopo un intervallo di 24 a 48 ore, tali accessi terminano con defervescenza rapida o graduata. L' intossicazione chinica può uccidere, nel qual caso la morte è indotta dall' aggravarsi della dispnea, dalla paresi cardiaca e dal collasso. ».

E terminava il suo dire aggiungendo: « Non si possono imputare questi gravi fenomeni ad un carattere pernicioso dell' infezione palustre, dacchè, sui dodici casi riferiti, questo carattere non si è mostrato che una sola volta; nè si ha maggiore fondamento ad accusare la febbre intermittente per sè stessa; astrazione fatta dalla perniciosità, poichè uno di tali ammalati, quello che fa il soggetto dell' osservazione XII, non aveva la febbre intermittente, non era affetto che da nevralgia facciale a tipo quotidiano. L' analisi dei fatti dimostra che l' intossicazione chinica non dipende nè dalla specie del preparato, nè dalla dose, nè dal modo d' amministrazione. Un' intolleranza individuale tutta speciale è la sola condizione etiologica che si possa addurre; nondimeno può esser notato un secondo elemento di opportunità ed è l' infezione palustre inveterata » (8).

Sarebbe stato impossibile esporre in più brevi termini e con maggior chiarezza e precisione l' insieme dello studio analitico e delle deduzioni cliniche ampiamente svolte nell' opera del Prof. Tomaselli. Si vedeva che il clinico francese aveva profondamente studiato e compreso il lavoro di cui si faceva relatore innanzi alla dotta Assemblée (\*).

Ma in quella stessa tornata il Prof. Le Roy de Méricourt, medico capo della marina, sorse a contraddire il Jaccoud, e nella seduta seguente rinnovò le sue più grandi meraviglie che si gettasse sulla chinina, egli diceva « un' accusa così grave, così ingiusta qual è quella formolata dal Dott. Tomaselli » (\*\*), e più ancora che il Jaccoud venisse a farsene sostenitore.

---

(\*) Qui cade in acconcio di notare come in Italia il Prof. Aradas abbia più d' ogni altro esattamente interpretato il lavoro del Prof. Tomaselli, dedicandovi uno studio sintetico, esposto con quella chiarezza ed eleganza di dire che gli è propria, che fu pubblicato nel nuovo *Giornale Internazionale di medicina*. Napoli, gennaio 1878. (9)

(\*\*) V. *Bulletin de l'Académie* ec. 2<sup>e</sup> série. v. VI. n. 29.

Non istarò qui a ripetere il discorso intiero dell' onorevole accademico, che del resto chi voglia può leggere nel citato numero del bollettino; solamente, per l' intelligenza dei fatti che seguono, ed inoltre perchè il brano che qui sotto trascrivo è stato quello che mi ha indotto a queste brevi note critiche, devo aggiungere come il Le Roy de Méricourt abbia spiegato la sua opposizione dicendo che: « L' insieme dei gravi accidenti osservati da questo medico in Sicilia, in soggetti affetti da cachessia palustre, ai quali aveva somministrato la chinina, costituisce senza dubbio ciò che i medici che praticano nelle contrade tropicali conoscono già da molti anni sotto il nome di febbre remittente biliosa ematurica, febbre remittente ittero-emorragica, perniciosa, itterica, febbre gialla dei creoli, o degli acclimatati. Finora i medici della marina francese che pei primi hanno attirato l' attenzione su questa febbre remittente, non l' avevano osservata che al Madagascar, alla Gujana, alle Antille al Senegal. Essa fu oggetto di eccellenti lavori per parte dei signori Daullé, Lebau, Dutrouleau, Walther, Barthélemy - Bénéit, Béranger - Feraud Pellarin, ec. Il Dott. Tomaselli ci fa sapere che questa forma seria e troppo spesso perniciosa dell' intossicazione palustre, si mostra del pari in Sicilia, e senza dubbio in altri punti del Mediterraneo; è una nozione di più che la geografia medica ha acquistato. » (\*)

Ora, avendo io stesso potuto osservare qualche caso d' intossicazione chinica, fra cui quello, a vero dire classico, che riferii nello Sperimentale del passato dicembre (\*\*), volli anche conoscere un po' più da vicino che non per le sole parole dell' onorevole accademico, quella *febbre biliosa ematurica* che i medici della marina francese dicevano di aver osservato nei paesi caldi delle loro colonie, la qual febbre sarebbe stata presso di noi ingenuamente addebitata alla chinina (\*\*\*). E per averne piena conoscenza e studiarla in tutti i par-

---

(\*) Cotesti appunti critici del Le Roy de Méricourt hanno poi dato luogo ad una breve polemica tra lui ed il Tomaselli, pubblicata nel *Mouvement Médical* (anno 1877, n. 29, 35, 41, 48). In essa l' accademico francese sostiene molto debolmente le sue ragioni dette all' Accademia, lasciandone sempre più vedere l' insufficienza.

(\*\*) V. *Sperimentale*, Tomo XL, p. 624.

(\*\*\*) Dopo la prima edizione della memoria del Prof. Tomaselli (1874) osservarono in varii punti della Sicilia, e resero di pubblica ragione casi analoghi a quelli da lui descritti i dottori Cassone, Restuccia e lo scrivente. (Vedi *Osservatore Medico di Palermo*, 1876, f. V e VI; 1877, f. II; *Sperimentale* n. cit.)



ticolari, ricorsi alla più recente opera sull'argomento ch'era quella pubblicata dal Dott. Pellarin. Tutto quanto infatti si è finora osservato e descritto sulle febbri biliose dei climi caldi ed in ispecie su quella che va caratterizzata dall'ematuria, il Dott. Pellarin, medico di marina, lo ha racchiuso ed esaminato nella sua monografia (\*), discutendovi i fatti e le teorie emesse dagli altri autori, aggiungendovi le sue osservazioni proprie e concludendo coll'affermare l'esistenza d'una *febbre biliosa ematurica*. Il suo libro era quello che aveva pronunziato l'ultima parola, e ad esso mi rivolsi, lo confesso, con una certa titubanza, con una certa preoccupazione, quasi temendo d'incontrarvi osservazioni o argomenti che potessero distruggere fatti che avevo io stesso osservati; ma a dire il vero, e mi piace dirlo subito, dopo la lettura di quel libro mi sentii preso da una meraviglia molto simile a quella che disse di provare il Le Roy de Méricourt in quella certa tornata accademica, però, s'intende, in un senso diametralmente opposto; mi meravigliai cioè, come il Pellarin ed i suoi predecessori nelle regioni che furon campo delle loro osservazioni non avessero saputo riconoscere la parte predominante e funesta dei preparati di chinina nella produzione di quella forma morbosa che hanno creduto una forma a sè, indipendente dal farmaco impiegato e determinata da ben altre cause; e tanto più me ne meravigliai in quanto che taluni di essi, ed il Pellarin fra gli altri, se non hanno pur sognato che fosse la chinina quella che destava il complesso dei fenomeni morbosi, si sono però accorti che essa una qualche influenza sul loro andamento l'aveva, si sono accorti che nella cura essa non dava tutti quei risultati che se ne dovevano aspettare; e che soprattutto bisognava andar cauti nelle dosi; insomma ne stavano in una certa diffidenza ma non osavano manifestare i loro sospetti che con mezze parole, che con frasi esitanti ed ambigue.

Però se prima di venirmi sott'occhi la memoria del dottore Pellarin, mi fosse ancora stato possibile d'avere qualche dubbio sulla triste azione della chinina in dati casi e con date circostanze, se d'altra parte il titolo chiaramente espresso di *febbre biliosa ematurica* aveva potuto a tutta prima destarmi qualche apprensione, l'atten-

---

(\*) Des fièvres bilieuses des pays chauds en général, et de la *fièvre bilieuse hématurique* en particulier, par le Dott. Augustin PELLARIN. Paris, 1876.

ta lettura del lavoro che le dedica il medico di marina francese, non solo mi tolse ogni incertezza, ma mi convinse che avrebbe opportunamente giovato a dare una salda e valevole conferma all'opera del Prof. Tomaselli.

## II.

Ma prima d'andar innanzi convien conoscere in modo esatto che cosa intenda il Pellarin per *febbre biliosa ematurica*.

Nella prefazione al suo libro, egli sostiene d'aver pel primo constatato e descritto una forma speciale della febbre palustre grave o perniciosa, caratterizzata anatomicamente da una particolare lesione dei reni, ed a pag. 85 la definisce in questo modo: « Vi ha una forma di febbre palustre dei paesi caldi, che è anatomicamente caratterizzata da un infiltramento emorragico dei reni, e, dal punto di vista sintomatico, da vomiti biliosi, da una itterizia più o meno accentuata, da urine nere, e dalla presenza del sangue in questo liquido. »

È necessario notare com'egli abbia fatto le sue osservazioni alla Guadalupa, ed in ispecie nell'Ospedale della Pointe-à-Pitre. In quelle isole le febbri intermittenti sono endemiche, e la chinina vien data giù a larga mano, senza andar troppo pel sottile, come avviene in generale in tutte le contrade paludose.

Ritornando più innanzi sulla definizione, ne dà un'altra più analitica, più minuziosa, più comprensiva, sulla quale ci tratteremo fra breve; per ora ci basti quella; ci basti aver fermato l'attenzione sui tre sintomi cardinali della forma in discorso: *vomiti biliosi, ittero, urina sanguinolenta*.

Certamente non ho qui per iscopo di fare una rassegna del libro del Dott. Pellarin, o di confutarlo capo per capo, che anzi non posso a meno di riconoscerlo pregevole sotto molti riguardi; il Pellarin non ha fallato che nel punto di vista da cui si è messo a considerare i fatti che gli si paravano agli occhi; i suoi ammalati avevano ripetutamente sofferto la malaria, erano anzi tutti quanti, come egli ha cura d'avvertire, affetti da profonda cachessia palustre, e l'Autore credette di poterla *sempre* combattere colla chinina; gli parve impossibile che un farmaco tanto sicuro venisse alcuna volta a

far difetto, e tanto meno poi prendesse parte diretta a dare la febbre ematurica; non seppe in una parola sceverare la chinina dalla malaria. Non mi starò pertanto ad epilogare tutti gli argomenti che egli adduce per stabilire che la sua *febbre biliosa ematurica* non ha che fare con la *febbre biliosa leggiera* dei climi caldi, la quale si confonde per gradazioni insensibili col catarro gastro-epatico accompagnato da febbre; e che non è neppure la *febbre biliosa grave* dal tipo ora intermittente ora subcontinuo, la quale è semplicemente una forma grave della febbre da malaria (forme descritte dal Littrè); non istarò neppure a riassumere quanto riguarda la parte storica in cui il Pellarin si diffonde con larga dottrina e con molto acume critico, toccando dettagliatamente di tutti gli autori, a lui noti, che hanno studiato le varie forme di febbri dei paesi caldi, non posso però passare sotto silenzio come il Pellarin giungendo a dire di Gelinau, capo del servizio medico a Mayotte, faccia notare che questi pel primo ha presentato la febbre biliosa grave col suo carattere essenziale, che consiste in ciò che essa non si manifesta mai che dopo febbri palustri di lunga durata; ed aggiunge: « è una forma particolare di febbri palustri endemiche, che hanno durato a lungo ed hanno indotto alterazioni organiche, quella che si trova nella seguente osservazione: uomo di 52 anni, quattro anni di dimora a Mayotte; numerosi accessi precedenti di febbre, cachessia palustre al più alto grado; ecco gli antecedenti che ho sempre trovato alla Guadalupa nelle febbri biliose gravi con albuminuria o ematuria. »

Degli altri scrittori mentovati dal Dott. Pellarin nella rassegna storica, e delle loro osservazioni e delle loro considerazioni, non possiamo in buona logica occuparci, sì perchè, come l'Autore ha cura di porre in evidenza, non si trattava della forma da lui osservata, sì ancora perchè non vi è mai fatto parola della terapia messa in pratica; solo il Gelinau aveva osservato i tre sintomi caratteristici, e solo nella sua osservazione è tratta in campo la *cachessia palustre* e la *chinina*.

### III.

Stabilito così in poche parole che cosa abbia inteso il Professore Tomaselli per *intossicazione chinica*, e che cosa intenda il Dot-

tore Pellarin per *febbre biliosa ematurica*, non mi resterebbe che riferire una per una le quattordici osservazioni che quest'ultimo Autore ha descritto e sulle quali ha fondato l'esistenza di quella forma speciale da cui ha intitolato la sua memoria, perchè apparisse evidente come i suoi casi di febbre biliosa ematurica non fossero altro che casi d'intossicazione chinica, o come si potrebbe anche dire di febbre chinino-palustre.

Ma è necessario premettere qualche altra considerazione.

Come già cennai, l'Autore francese aveva bensì notato che la chinina non dava nella cura di queste tali febbri quei risultati che ne aspettava, ma non ha saputo, e qui fu il suo errore, non ha saputo ravvisare in essa la causa determinante. Costantemente nei casi che riferisce, l'itterizia e l'ematuria sono apparse dopo la somministrazione della chinina, e sempre egli l'ha ridata, vedendo poi nella maggior parte dei casi aggravarsi tutti gli accidenti; non una volta egli si è deciso a metter da parte il farmaco creduto infallibile. Egli è vero, e dobbiamo pur confessarlo, che ci vuole oggi del coraggio non comune a respingere la chinina dalla cura di febbri malariche, per quanto si tratti di casi che escano dall'ordinario. Ma che tuttavia il Pellarin non facesse troppo a fidanza con questo medicamento, lo provano le sue parole; infatti, già dalla seconda pagina egli avverte: « . . . il risultato di quel modo di vedere mi sembra che abbia gettato la terapeutica su d'una falsa strada, quella delle dosi grandi e talvolta enormi di chinina contro le febbri d'accesso. Riesce forse meglio questo metodo che quello delle dosi moderate? Io credo che avvenga il contrario. » — E più innanzi, tra le varie riflessioni che fa seguire ad un caso terminato colla morte, egli fa le seguenti: « Tra i medici del paese vi è una tale unanimità riguardo agl'inconvenienti del solfato di chinina somministrato nella febbre biliosa ematurica che convien tenerne conto fino a maggiori informazioni. L'opinione pubblica è così ben stabilita su tal punto che ogni giorno d'un malato che emette urine nere, voi udite dire: non fa meraviglia, *ha preso molta chinina*. Una ragione che avrebbe valore, se il fatto fosse provato, è che non si vede nel paese la febbre ematurica se non da che vi si usa il chinino. Quanto a me, senza escludere la chinina dal trattamento curativo di questa febbre, ritengo non doversi impiegare che a dose moderata. »

« Io non credo del resto che l'esito della malattia dipenda in questi gravi accessi, che sono una specie di crisi preparata da alterazioni viscerali ed umorali profonde, da ciò che si sia data della chinina, oppur no; la mia confidenza nella terapeutica propriamente detta non va fino a tal punto. La statistica non può nemmeno finora risolvere la questione di sapere se la chinina è utile, nocevole o inutile nel trattamento della febbre biliosa ematurica, tanto è d'uso in medicina di vantare i successi d'una medicazione e di tacerne i rovesci o di svilirla oltre misura. » (p. 139). A pag. 157 poi, a proposito d'un caso sul quale ritorneremo a suo tempo, è così lieve il velo che gli nasconde la realtà, che sembra impossibile non l'abbia scoperta; sono queste le sue precise parole: « Questo caso è una prova di più che la chinina non solamente non guarisce le febbri recidive quando abbiano gettato profonde radici negli organi, ma che essa non impedisce nemmeno che s'aggravino quando il malato non sia sottratto all'azione della causa che le ha fatte nascere. »

Nella patogenesi naturalmente il Pellarin non fa parola di chinina, ma ciò che avrebbe dovuto dire in quel capitolo, lo dice in quello della terapia; qui dopo aver manifestato tutti i suoi dubbi e i suoi timori, dopo aver perfino riferito l'opinione manifestata fin dal 1840 da Catel, medico alla Martinica, il quale era fermamente persuaso di guarire maggior numero di malati di febbre intermittente senza chinina, che con questo farmaco, ritorna sulla idea del danno delle forti dosi, mentre le sue stesse osservazioni avrebbero dovuto dirgli a chiare note che, deboli o forti, le dosi di chinina, in quei certi casi in cui preesistevano le condizioni ch'egli ha nettamente riconosciute e distinte, eran sempre loro la causa insidiosa che determinava la sua febbre biliosa ematurica. Al qual riguardo egli nota: « In una malattia così carica di elementi morbosi anatomici e funzionali, così fortemente segnata da un'impronta d'esaurimento, fin dal principio le dosi molto alte di chinina mi sembrano avere più inconvenienti che vantaggi. »

« Io dava la chinina alla dose moderata di uno a due grammi nelle 24 ore, quando avevo ragione di credere che la fosse completamente assorbita. In caso diverso, quando il medicamento deve esser dato in clistere, per esempio, e che non si può guarir contare sopra un completo assorbimento delle quantità somministrate,

l'ho portato qualche volta alla dose di tre grammi nel medesimo lasso di tempo. Quando il rimedio è dato per la via del retto, val meglio frazionarlo a piccole dosi ed aggiungervi *qualche goccia di tintura tebaica* per renderne l'assorbimento più sicuro. Nulla riesce dapprincipio ad arrestare i vomiti nei casi gravi. La somministrazione della chinina in pillole unita all'*estratto tebaico* e all'acido tartarico, sembra talora calmarli e renderli meno frequenti. Dopo un giorno o due, l'*oppio* o la *morfina* li fermano o li sospendono assai sovente » (\*).

Prendiamo nota di quest' oppio che sotto varie forme il Dottore Pellarin soleva unire alla chinina, perchè in esso ritroveremo in parte la spiegazione del successo in qualche caso ottenuto contro la febbre ematurica. Infatti nella conclusione della sua memoria, il Prof. Tomaselli augurava alla terapeutica di ritrovare un antidoto sicuro che, associato alla chinina, ne neutralizzasse l'azione tossica in quei casi in cui siffatta azione indiscutibilmente si manifestava, ma egli stesso aveva già riconosciuto che un antidoto in qualche caso (non sempre) efficace era l'oppio, ed in un individuo che non poteva assorbire la minima quantità di chinina, senza venir colpito da ematuria, rese il farmaco sopportabile alla dose di 50 centigrammi associandovi la codeina (*V. intossicazione chinica ecc. pag. 79 e seg.*)

Dopo di ciò potrebbe sorgere un'altra questione. Mi si potrebbe obiettare che le sue osservazioni il Pellarin le ha fatte alle Antille e che il Tomaselli ha fatto le sue in Sicilia; che là in quel clima torrido, là dove la febbre gialla è pur anco frequente, possono esistere condizioni ben diverse dalle nostre, che là può ben nascere spontaneamente o almeno dietro le sole cause additate dall'Autore francese, la forma febbrile contrassegnata da vomito di bile, ittero ed ematuria.

Delle obiezioni ne furono mosse tante e poi tante alla intossicazione chinica e per la maggior parte fondate in aria, che è ben possibile anche questa, per quanto debole e di poco valore; senonchè, prevedendo l'accusa che mi si potrebbe rivolgere di non far caso della diversità dei climi delle due regioni, mi valgo subito a mia discolpa delle parole stesse del Pellarin, che per fermo in questo ca-

---

(\*) V. PELLARIN, Loco cit. p. 227.

so non si potrà supporre che l'abbia dette apposta per difendere un mio modo di vedere: « Il dominio della febbre biliosa ematurica è dunque più esteso che non si potrebbe credere a tutta prima, poichè la si può osservare dovunque s'osservano febbri d'accesso. Mi sembra certo essere questa malattia più frequente più sparsa che non dia luogo a credere il piccolo numero di relazioni che finora si conoscono, perchè essa è ancor poco nota in ciò che ha di speciale, ed i medici non le accordano sempre tutta l'attenzione che essa merita. È probabile che molti casi di questa febbre passino senz'essere altrimenti riconosciuti che come *febbri biliose*, o come *accessi perniciosi comuni*; è pur probabile ch'essa venga qualche volta confusa con la febbre gialla nelle contrade in cui questa regna contemporaneamente alle endemie palustri.» (Pellarin, *Fièvre bil. hém.,* pag. 213.)

In Sicilia d'altra parte, benchè si sia circa di 21 gradi più al nordo della Guadalupa, esistono parecchie delle condizioni di clima che si trovano alle Antille; l'estate vi è lunga e secca, e la temperatura si mantiene alta per parecchi mesi; la malaria spiega il suo dominio su molta parte dell'isola e più che altrove sulla vasta pianura che si stende al sud di Catania e che costituisce la ricca valle del Simeto; ma non fa d'uopo di parlare di condizioni di temperatura dal momento che la maggior parte dei casi osservati da entrambi gli autori ebbero luogo nei mesi più freddi. Infatti dei dodici casi osservati dal Tomaselli, quattro avvennero in dicembre e aprile, uno in gennaio e due in ottobre; dei quattordici casi poi del Pellarin, due avvennero in ottobre, due in novembre, tre in dicembre, due in gennaio; due in marzo, e soli tre negli altri mesi.

Lasciando dunque stare la questione di clima, non voglio neppure trattenermi dell'altro sulla parte che spetta alla chinina; ho semplicemente voluto metter a confronto le idee del Pellarin su di essa con quanto ne ha detto il Tomaselli, il quale dalle sue osservazioni comprendenti un periodo di diciassette anni ha dedotto colla più rigorosa logica, e quindi recisamente affermato che l'infezione malarica inveterata crea in certi individui un'incompatibilità per la chinina; che questa incompatibilità è indipendente dalle dosi adoperate; che per di più nelle cennate circostanze « qualunque sia il preparato, purchè contenga chinina o china, esso spiega un'azione pirogena, agendo come sostanza tossica, analoga se si vuole all'azione

del veleno malarico. » --- Fuori di questo punto, che però, fa d'uopo avvertirlo, praticamente è il più importante perchè dal modo d'intenderlo può dipendere la vita o la morte degl'individui che s'affidano alla cura d'un medico, il Pellarin ammette gli stessi fattori etiologici che già ammise il Tomaselli. Questi ha detto che « sebbene tale avvelenamento in certi casi succeda dopo aver fatto uso di chinina, pare non doversi riferire all'intolleranza del preparato per la sua quantità, ma all'*infezione malarica* ripetuta che spiega la sua gran parte o almeno è la causa morbosa che determina nell'organismo questa speciale intolleranza per la chinina » (\*), ed il medico francese dal canto suo ha osservato che mentre nei paesi caldi « le febbri palustri di forma biliosa sono estremamente frequenti, la febbre biliosa ematurica è invece relativamente rara perchè non si mostra guari nelle *febbri antiche e molte volte recidive*. Per manifestarsi essa sembra richiedere un certo stato cachettico della costituzione ed alterazioni organiche inoltrate. Il più semplice esame degli antecedenti dei malati, dell'insieme dei sintomi, del corso della malattia e delle sue alterazioni anatomiche, basta a dimostrare l'identità etiologica di questa malattia colle altre forme di febbre palustre » (\*\*).

Ed altrove aggiunge: « l'etiologia della febbre biliosa ematurica è la stessa di quella delle febbri palustri in generale, ma occorrono due condizioni di più: una intossicazione palustre antica, ed un certo grado di cachessia. Queste due ultime condizioni organiche paiono necessarie perchè possano dichiararsi gli accessi di febbre biliosa ematurica » (\*\*\*).

Le osservazioni sulle quali si è fondato il Pellarin sono tutte riferite nel suo libro più o meno distesamente, secondochè egli possedeva un numero maggiore o minori di dati. Alcune sono ricche di tutti i particolari necessari, altre monche qua e là ed incomplete, d'altre poi non è riferita che l'autopsia. Volendo porre a confronto le conclusioni, cliniche del Tomaselli con quelle del Pellarin, è indispensabile passare in esame le osservazioni di quest'ultimo senza

---

(\*) V. TOMASELLI. *L'intossicazione chinica e l'infezione malarica*, pag. 39.

(\*\*) V. PELLARIN. *De la fièvre bilieuse hématurique*, pag. 86.

(\*\*\*) V. PELLARIN. *Loco cit.* pag. 212.



di che non s' avrebbe fondamento d' affermare che esse sieno intossicazioni chiniche più che altro. Non posso naturalmente riportare qui per intero i casi, quali l' egregio autore li espone; mi limiterò quindi a riferirli in succinto, avvertendo tuttavia che per istare, non occorre dirlo, nei limiti della più rigorosa imparzialità, se ne toglierò gli accessori di niuna importanza, non v' aggiungerò però una sillaba del mio; mi servirò anzi quasi sempre delle parole stesse dell' autore, non tralasciando nulla di ciò a cui per poco egli desse rilievo.

#### IV.

Ecco ora le singole osservazioni.

La I<sup>a</sup> *Osservazione* è priva assolutamente d' importanza. Si tratta d' un accesso di perniciosa comune terminato colla morte. Il Dott. Pellarin non lo riferisce punto come un caso di febbre biliosa ematurica; ne fa parola unicamente per l' importanza dell' autopsia, in cui per la prima volta ha incontrato quelle lesioni renali medesime che ha trovato dipoi negli individui morti colla ematuria. Non meriterebbe invero d' essere riportata, ma per non trascurarne alcuna ed essendo d' altronde brevissima, la traduco qui letteralmente:

« *Cachessia palustre. — Febbre perniciosa. — Morte.*

« Haverland, gendarme a cavallo, 32 anni, ha solo due anni di dimora nelle colonie, ma abita in quartiere insalubre; da un anno in qua, numerosi attacchi di febbre, uno dei quali con ittero due mesi fa; costituzione robusta, ma colorito terreo del viso; dimagramento; malato da due giorni dell' accesso attuale. »

« Entrato all' Ospedale il 17 ottobre 1860, sul pomeriggio; morto il 18 a mezzanotte. »

« All' entrare, remissione del movimento febbrile, polso piccolo frequente, punto calore, pelle madida, soffocazioni, agitazione sete viva, nausea. Vi furono dappprincipio dei vomiti, di cui non si può indicare la natura. — Solfato di chinina due grammi; limonea cedrata, brodo, vino annacquato. »

« 18. Stato più grave, notte senza sonno, subdelirio, sudore viscido. Nè vomiti nè deiezioni. — Senapismi alle gambe. Morte verso mezzanotte, senza agonia, come per sincope. »

Tralascio qui, come altrove, la parte riguardante le lesioni anatomiche, che al momento non hanno per noi verun interesse. Di esse ci occuperemo più innanzi in modo speciale; per ora non dobbiamo uscire dal campo clinico.

La II<sup>a</sup> Osservazione è la seguente:

« *Cachessia palustre. — Febbre biliosa ematurica — Morte.* »

Maders, artigliere di marina, ha ripetutamente sofferto dal 1858 al 1861 di febbri intermittenti, fra le quali un accesso pernicioso nel luglio 1860. Il 31 marzo 1861, entra nell'ospedale della Pointe-à-Pitre; è ammalato da tre giorni; è stato preso da brivido, poi da calore, da cefalalgia, nausea e vomiti biliosi. Il domani dell'invasione gli si diede *solfato di chinina*. La febbre non ha cessato, nè molto diminuito. « Nausee e vomiti persistenti, molta ansietà precordiale ed agitazione; pochissimo sonno; *urine nere ed abbondanti*, che hanno destato la sollecitudine dei suoi canerati, la vigilia del suo ingresso allo spedale. Non gli si è più dato altro che acqua fresca. »

Stato attuale: viso pallido, giallastro, colorito ittero generale; lingua bianca, impatinata. Pelle calda e madida. Polso 96-100; resp. 32-34; temp. 38°. La pressione sull'epigastrio e sull'ipocondrio destro è dolorosa e provoca nausea. Sete intensa, ma il bere provoca vomiti biliosi.

Prescrizioni: limonea gazona ghiacciata; vescicante all'epigastrio; fregagioni con succo di cedro, sale e tintura d'Huxham; clisteri oleosi, poi, dopo effetto, tre quarti di clistere con *tre grammi di solfato di chinina* e 20 gocce di laudano.

— 1° aprile. Lo stesso stato; insonnia, prostrazione, punta urina nella notte. Vomiti frequentissimi. — Polso 92-96, piccolo; respiraz. 30. Senso di calore interno; toni del cuore deboli. Alle 10 si osserva l'urina raccolta; essa è lievemente acida, di color bruno carico, rossa per rifrazione.

Prescrizioni: acqua e birra, ghiaccio, vino, pozione con madera, estratto di china e sciroppo tebaico; tre clisteri chininati, come sopra.

— 2 aprile. Nessun miglioramento. Urine scarse e cogli stessi caratteri del giorno precedente. Persistono le nausea ed i vomiti. Nel mattino i vomiti cessano; le urine a mezzogiorno sono trasparenti, molto meno colorate, di reazione neutra.

Prescrizioni come sopra.

— 3 aprile. Notte agitata. Nausee persistenti. — Polso 110, piccolo; respiraz. 30-32, diaframmatica, lingua più secca, tremula. Urine scarse, poco colorate.

— 4 aprile. Insonnia. Durante la notte è sopraggiunta una eruzione orticaria generale. Urine scarse, scolorate.

Alla sera respirazione breve e accelerata, prostrazione profonda intelligenza intatta. Scomparsa dell'orticaria.

Nella notte, morte per sincope.

In questa osservazione il primo fatto che colpisce è l'apparire delle urine nere immediatamente dopo la prima somministrazione del solfato di chinina. L'autore avverte che quella chinina deve essere stata vomitata, ma questa circostanza si può dire insignificante, perchè basta che una certa quantità, per quanto piccola, sia rimasta qualche tempo nello stomaco, e quindi sia stata assorbita, perchè abbia potuto esser causa dei disordini che seguirono. Sappiamo infatti dagli studi del Tomaselli come sono bastate nonchè piccole quantità, nonchè i clisteri chininati, anche le semplici frizioni sulla pelle rivestita dall'epidermide, per indurre tutti i fenomeni dell'intossicazione chinica (\*).

Entrato il Maders nell'ospedale, gli si è dato chinina per la via del retto, ed i fenomeni hanno ripigliato come prima. Gli è vero che in appresso andarono scemando di violenza, ma disgraziatamente scemavano perchè fin dal 2 aprile si era già stabilito un principio di quel collasso che in altri due giorni doveva finire colla morte.

È nelle riflessioni che il Pellarin fa seguire a questo caso che egli stesso riconosce doversi adoperare la chinina a dosi moderate. Ma perchè soltanto a dosi moderate? Qual risultato ne ha avuto? Ci fu in questo caso febbre biliosa ematurica prima della chinina?

La III<sup>a</sup> Osservazione vuol essere trascritta tal quale si trova nella memoria del Pellarin; ciò che mi permette la sua brevità.

« Il soggetto dell'osservazione era un indiano, dimorante nell'abitazione Pauvert del comune di S. Francesco. Chiamato in quell'abitazione l'8 luglio 1861, per visitarvi una persona affetta da febbre grave, mi furono presentati molti lavoratori malati, ugualmente

---

(\*) V. TOMASELLI. Loco cit. Oss. VI.

colpiti da febbre. Uno di essi avea le febbri da lungo tempo, e non appena ristabilito vi ricadeva. Al momento era convalescente d'un accesso di *febbre biliosa-ematurica*. Essendo l'abitazione poco salubre, il proprietario sig. Pauvert mi fece domanda di mandarmi quest' ammalato in cura all' ospedale della Pointe-à-Pitre, se facesse una nuova ricaduta. »

« Il 23 luglio, questo giovane vien portato allo spedale, alle ore due pomeridiane, in uno stato gravissimo. È stato trasportato in carretto ed il viaggio ha durato da 7 a 8 ore. »

« Giovane d'anni 21 circa; tracce di buona costituzione; stato comatoso; infiltrazione sierosa generale ma ancor poco sviluppata; colore appannato e livido dei tegumenti che sono come polverosi; scoloramento anemico ben apparente malgrado la tinta carica della pelle; sclerotiche un po' gialle. »

« Il malato è morto il domani del suo ingresso, senza aver ricquistato i sensi. »

Questa osservazione doveva esser riportata per disteso, non già perchè avesse qualche merito intrinseco, ma appunto per non averne alcuno; riferita in succinto poteva per avventura parere mutilata a disegno. L'autore ha denominato addirittura febbre biliosa ematurica un accesso del quale non si sa nulla di particolare, nè se, com'è probabile per non dir certo, fu preceduto dalla solita somministrazione di chinina. Non si creda pertanto che si voglia qui dar importanza ad osservazioni di questo genere, a cui lo stesso autore non ne dà che sotto il rapporto delle alterazioni anatomiche; unicamente l'ho riferita per debito d'imparzialità.

La IV<sup>a</sup> Osservazione è la seguente:

« *Febbre biliosa ematurica di media intensità. — Tipo febbrile indeciso. Urine rosse e albuminose. — Convalescenza.* »

Beriou, gendarme, d'anni 30, va soggetto da molti mesi alle febbri da malaria che combatte colla chinina e col riposo. Il 24 ottobre 1861, gli viene un accesso più violento del solito, preceduto da un brivido più prolungato.

È anemico, leggermente itterico, colla milza grandemente sviluppata; nausea, vomiti biliosi, giallastri; urine rosse, cariche, albuminose; costipazione.

Senapismo all' epigastrio; limonea; un grammo di chinina; clistere purgativo.

— 26 — Insonnia; ittero più intenso; persistenza delle nausee e dei vomiti; urine come sopra, poco acide.

— Due grammi di chinina per clistere.

— Nel pomeriggio un lieve accesso preceduto da brivido e terminato con sudore, durante il quale avviene il vomito di bile.

— 27 — Miglioramento generale; urine pallide.

— Un grammo di chinina.

— 30 — Il malato è convalescente.

Ecco dunque un individuo bersagliato a lungo dalla malaria. Egli se ne difende colla chinina e ne prende ripetutamente, quando un giorno (l'autore non dice dopo quanto tempo dalla chinina) è sopraffatto da un accesso più violento del solito, con tutti i fenomeni pei quali si manifesta l'intossicazione chinica. Il dì seguente al primo accesso, gli si ridà chinina e gli accidenti infuriano. La si sospende un giorno e torna la calma. Si osserverà che il giorno appresso si è ripigliata la chinina, e che pur nondimeno la calma è rimasta ed ha proseguito fino a guarigione; ma ciò non prova punto che i primi accessi non fossero stati provocati dal farmaco in questione. Infatti, lasciando a parte che « quest'accesso di febbre biliosa con urine rosse ed albuminose non ha avuto una grande intensità (\*) » è da riflettere che il Pellarin, siccome fa notare nel capitolo della terapia, quando i vomiti erano violenti, dava quasi sempre la chinina in pillole associate all'estratto tebaico.

Ora, avendo così praticato in questo caso, niuna meraviglia che i fenomeni si sieno emendati a poco a poco fino a svanire affatto; lo stesso risultato abbiám visto aver ottenuto una volta il Professor Tomaselli; alla chinina aggiungendo l'oppio, quella, prima intollerata, pareva frenata dall'oppio e non suscitava più quel tumulto di sintomi che l'aveva resa cotanto temibile (\*\*).

Oltracciò il Tomaselli stesso, modificando parzialmente dietro le sue ultime osservazioni una proposizione affermata nella 1ª memoria (1874), ha fatto notare nella 2ª dei casi in cui l'intolleranza per

---

(\*) V. PELLARIN. Loco cit. p. 147.

(\*\*) V. TOMASELLI. Loco cit. p. 79.

la chinina, manifestatasi le prime volte, s'andava poi man mano perdendo, pur continuandosi a dare il farmaco a piccole dosi (\*).

La V<sup>a</sup> Osservazione riguarda una *febbre biliosa semplice*. Sarebbe un perditempo riferirla. Essa non ha che fare nè coll' intossicazione chinica nè colla febbre biliosa ematurica, non essendovi mai stato il minimo indizio non solo di ematuria, ma nemmeno di albuminuria. Tornerebbe un pò difficile sapere perchè l' autore l'abbia riferita nel suo libro, se non volesse giustificarsi dicendo: « Ho riportato questo caso di febbre biliosa palustre semplice come un esempio delle forme ordinariamente leggiere che la malattia assume nei suoi primordii e nei primi accessi. Non abbiamo avuto qui nè *ematuria* nè *albuminuria*, benchè il movimento febbrile sia stato così intenso, come è nei soggetti che presentano quei sintomi » (\*\*).

La VI<sup>a</sup> Osservazione non è che un frammento. Non val la pena di domandare che importanza può avere un'osservazione come la seguente, che qui testualmente riferisco :

« Aroumaguerry, indiano, di 30 anni circa, è stato portato all' Ospizio San Giulio della Pointe-à-Pitre il 13 gennaio 1862, nel mezzo d' un accesso di febbre biliosa ematurica, al quale ha soggiaciuto il domani 14, nella notte. Durante la sua malattia ha presentato vomiti biliosi ed urine nere. »

« Ho naturalmente cercato d' aver notizie sugli antecedenti sanitari del soggetto ed ho appreso dall' interprete indiano che quest' uomo era da lungo tempo affetto da febbri palustri, a segno di non poter fare, per così dire, alcun lavoro » (\*\*\*).

In essa dunque l' autore mette in rilievo che quest' uomo andava da lunga pezza soggetto a febbri da malaria, talchè si trovava in istato di profonda cachessia. Non aggiunge se avesse preso chinina, nè io, per quanto ciò paia evidente, vorrò affermarlo, per non fondarmi su semplici criteri di probabilità. Ad osservazioni di tal fatta non si può attribuire un valore che effettivamente non hanno; mille casi così monchi, così imperfetti, così mancanti di dati certi non valgono sicuramente due soli descritti con esattezza e com-

---

(\*) V. TOMASELLI. Loco cit. p. 40, 41.

(\*\*) V. PELLARIN. Loco cit. p. 149, 150.

(\*\*\*) V. PELLARIN. Loco. cit. p. 150-151 ?.

pletici; e non è se non da questi ultimi che si possono trarre conclusioni stabili.

La VIIª Osservazione è la seguente:

« *Febbre biliosa ematurica recidiva. — Guarigione.* »

Geneuil conta due anni di dimora in luoghi di malaria, e numerosi accessi di febbre intermittente. Dopo due anni, un primo accesso di *febbre biliosa ematurica*, preceduto da *due accessi di intermittente ordinaria*. — Ritorno di febbri, combattute colla chinina. — Cachessia palustre.

Dopo un anno, cioè al 21 marzo 1862 ha un accesso ordinario di febbre; al 22, violento accesso con brivido intenso ed urine nere. In tale stato è portato all'ospedale.

Il malato ha 20 anni, già robusto, ora deteriorato; colorito plumbeo, lievemente itterico.

Gli si dà una limonea; acqua gazosa; 1 gr. di chinina.

Alla sera esacerbazione febbrile con ritorno di vomiti.

Il mattino del 24, remissione, urine meno rosse, vomiti sospesi, ittero sviluppato. La sera esacerbazione febbrile.

Un grammo di chinina, clistere emolliente.

Il 25, la stessa esacerbazione del giorno innanzi; urine appena rosse.

Un grammo di chinina; clistere oleoso.

Il 26 miglioramento; urine pallide.

Chinina gr. 0,50; pozione con 2 gr. d'estratto di china. Limonea.

Prosegue il miglioramento. Si continua la chinina per una decina di giorni, dopo i quali il malato esce a cambiar aria rimesso dalla febbre, ma pallido ed anemico.

Anche qui mancanza di dati sul primo sviluppo degli accessi di febbre biliosa ematurica, benchè si noti esser stati preceduti da accessi di intermittente comune, pei quali è credibile che siasi data chinina.

Qui si potrebbero opportunamente ripetere quelle considerazioni che si sono fatte a proposito dell'Osser. IVª; del resto poi l'Autore stesso considera questo caso quasi come un'eccezione poichè gli fa seguire questa riflessione: « Gli accessi di febbre biliosa ematurica sono in generale tanto più gravi quanto più sono stati nu-

merosi. Quando vi ha un'eccezione a questa regola si trova quasi sempre che la si spiega mercè un insieme di condizioni igieniche particolarmente favorevoli. Le persone che vivono nell'agiatezza, che possono lasciare le località insalubri, dopo di esser state ammalate, resistono talvolta a lungo, ma i lavoratori della terra, negri ed indiani, ed anche la maggiore parte dei militari, soccombono quasi sempre al secondo accesso, se non al primo. »

Fermiamo specialmente l'attenzione su questa importantissima nota del Pellarin, la quale concorda perfettamente con quanto ne ha detto il Tomaselli, che a pag. 32 della sua memoria, così si esprime: « Questa suscettibilità (al subire l'intossicazione) in taluni individui cresce in ragione del numero delle intossicazioni: presso altri soggetti giunge a dileguarsi coll'allontanamento dai luoghi malsani e colla guarigione dell'anemia palustre. »

La VIII<sup>a</sup> Osservazione è la seguente:

« *Febbre biliosa ematurica in un fanciullo. — Morte.* »

Pauvert è un fanciullo di 5 anni, dimorante in luoghi di malaria, che per due anni ha sofferto di febbri intermittenti. Prima visita il 4 agosto 1862. Accesso di febbre il giorno precedente, senza nulla d'insolito.

Oggi, apiressia, tegumenti pallidi, senza ittero, lingua bianca, anoressia, costipazione, milza voluminosa.

— Solfato di chinina gr. 0,75; apozema di Sydenham, solfato di soda gr. 15, china contusa gr. 20, acqua gr. 150 ridotta a 120, da prendere il mattino seguente.

Il mattino del 5, l'ammalato, preso il medicamento, si addormenta. Risvegliandosi, brivido, accesso di febbre mediocre. Due dejezioni biliose. Chinina 0,75.

— Verso sera violento brivido, agitazione, ansietà, polso a 140 nausee, vomiti gialli, urine nere, dejezioni biliose. Dopo un calore urente di 3 a 5 ore, i sintomi nella notte cedono alquanto, e sopraggiunge un po' di madore.

Il 6, calore mediocre, pelle madida, polso piccolo e debole, a 110, respirazione breve e ansiosa, nausee, vomiti verdi, grande prostrazione.

Prescrizioni: gr. 0,60 di chinina per due piccoli clisteri; frizioni con chinina; tintura d'Huxham; ghiaccio; limonea; acqua e vino.



I vomiti continuano. Senapismo all' epigastrio.

Alla sera lo stesso stato. Vomiti preceduti da agitazione, ansietà, delirio, e movimenti spasmodici. Il volto impallidisce, divien livido.

Prescrizioni: Bagni freddi, vescicanti, clisteri con corteccia di china, estratto di china e solfato di chinina.

Fra il terzo ed il quarto bagno, vomiti biliosi, urine nere, colorito terreo, alquanto giallo. Nella notte cade il calore, succede un sudor freddo, viene il coma, quindi la morte.

Questa osservazione, che non difetta di alcuno di quei particolari che sono nelle storie cliniche indispensabili, se si vuol trarne delle conclusioni certe, potrebbe trovare posto come sta nella memoria del Tomaselli, e venire messa allato al 1° caso che questo autore riferisce, e che gli si presentò quando ancora non gli era nato alcun sospetto sulla chinina.

Allorchè l' ammalato Pauvert è stato visitato la prima volta non aveva avuto che un accesso puro e semplice di febbre intermitte « senza nulla d' insolito. » Gli si dà e gli si ridà la chinina ed ecco allora, ma solo allora, apparire la *febbre biliosa ematurica*. Si insiste collo stesso farmaco e non si fa che aggravare i sintomi della malattia. Si insiste ancora, e l' ammalato muore. Ora con quali criteri si può considerare come forma spontanea questa che non nasce senza il precedente chinina? Il dottor Pellarin avverte bensì che « la chinina largamente somministrata non ha potuto impedire il progressivo aggravarsi della malattia » ma sarebbe stato assai più corretto se avesse detto invece che la chinina l' aveva provocata e le aveva impresso quel moto fatale che doveva arrestarsi colla morte. E nemmeno in questo caso gli è sfuggito che « il malato secondo la regola era in preda da lungo tempo alle febbri palustri ed affetto da cachessia inoltrata. » Tra i moltissimi fenomeni, l' ittero questa volta erasi manifestato per l' ultimo, e poco notevole; anche per tal sintomo l' Autore avverte, come già aveva notato il Prof. Tomaselli, che « non è raro vedere l' ittero lievemente pronunziato nei casi i più gravi. » (\*)

Per amore di brevità non ci tratterremo sull' *Osservazione IX*\*,

---

(\*) PELLARIN. Loco cit. pag. 155-156.

che il Pellarin intitola semplicemente: « *Febbre remittente biliosa con ittero, urine giallo-cariche, e lieve albuminuria* » dicendo poi che « non è un caso di febbre biliosa ematurica caratteristica, ma ne è quasi un abbozzo » poichè le urine non contenevano sangue, ma solo con una certa probabilità, alquanto albumina. Per questo motivo non le si vuol dare alcuna importanza, quantunque ci sarebbe anche in questo caso da notare, non essersi manifestati i vomiti biliosi e l'ittero se non dietro l'ingestione della chinina.

La X<sup>a</sup> Osservazione è la seguente:

« *Febbre remittente con ittero ed ematuria — Guarigione.* »

Carrère, doganiere, di 46 anni, proveniente da luoghi paludosi; da più di un anno soffre di febbri vieppiù frequenti; entra all'ospedale il 10 dicembre 1862; lo si visita il giorno dopo. Da 4 giorni ha una febbre duplicata. Il malato è nell'accesso: pelle calda e secca polso 110, viso anemico, occhi giallognoli, cefalalgia, lingua pallida, rari vomiti di materie biliose giallastre; sete viva; milza ingrandita; nè diarrea, nè costipazione. Solfato di chinina gr. 1,50 — Limonea — Clistere emolliente.

Remissione marcata a mezzo giorno. La sera nuovo accesso debole, con lieve brivido.

Il 12 --- Stato febbrile. Ittero più sviluppato. Ricominciati i vomiti gialli. Urine rosse, limpide. — Ghiaccio, limonea, ipecacuana gr. 1; chinina gr. 1,50; laudano 10 gocce per  $\frac{3}{4}$  di clistere.

— Verso mezzodì, nuovo accesso. Le urine sono più cariche che al mattino.

— Il 13, notte agitata; esacerbazione febbrile; pelle calda; polso 100. Nausee e vomiti persistenti. Sviluppo progressivo e lento dell'ittero; urine meno rosse, meno albuminose di jeri.

Si seguita poi a somministrare chinina; c'è ancora qualche parossismo sempre più debole. I sintomi retrocedono. L'ammalato guarisce.

Anche qui è accertato che non si videro *urine rosse* prima dell'ingestione della chinina; però ad onta che si continuasse a darla, il caso ha volto a guarigione; il qual fatto non distrugge alcuna delle conclusioni del Tomaselli, essendochè la prima volta la chinina fu data sola, mentre nelle successive fu dato contemporaneamente del laudano, al qual riguardo ho già detto quanto basta a proposito delle osservazioni IV<sup>a</sup> e VII<sup>a</sup>.

Nell'intervallo di tempo trascorso fra l'Oss. X<sup>a</sup> e le seguenti, il dotto medico della marina ha fatto un viaggio in Francia, d'onde si è restituito al suo ospedale della Pointe-à-Pitre, provveduto d'un microscopio e d'altri strumenti d'analisi che gli mancavano, appunto allo scopo di studiare con maggior frutto i nuovi casi di febbre biliosa ematurica che per avventura gli si sarebbero presentati.

Sarebbe un sottilizzare il voler mettere in dubbio la presenza del sangue nelle urine, nei casi finora esposti, ma non si potrà tuttavia negare che quelli che seguono, studiati colla massima diligenza, seguiti con attenta cura fino alla fine, avvalorati da mezzi d'analisi sicuri e precisi, non abbiano un valore di gran lunga superiore ai precedenti.

La XI<sup>a</sup> Osservazione è la seguente :

« *Febbre biliosa ematurica. — Morte* »

— Guittou, gendarme, 45 anni, residente in luoghi malarici. Ha avuto ripetute febbri. Entra nell'ospedale il 22 ottobre 1864.

— Stato generale: pallore, anemia, notevole debolezza, punto appetito, lingua pallida, sclerotiche un po' giallognole.

— Limonea. Vino chinato. Citrato di ferro.

— Miglioramento progressivo.

— La sera del 4 novembre, leggiero movimento febbrile; da ieri niuna evacuazione. Solfato di chinina gr. 0,50.

— 5. Malessere e insonnia tutta la notte; nausea continue; sete, anoressia; sensazione penosa all'epigastrio ed agli ipocondri; soprattutto a destra, dove aumenta sotto la pressione. Polso cedevole, 88. Una dejezione alvina nè biliosa nè scolorata.

— Limonea, ghiaccio, chinina.

— Alla sera, brivido, poi forte movimento febbrile. Polso 96. Pelle calda e secca. Aumento delle nausea. Insonnia. Vomito d'un po' di liquido colorato da bile.

— Il mattino del 6, sviluppo di lieve ittero su tutto il corpo. Durante la notte, emissione di urina nera per riflessione, rossa per rifrazione, di reazione alcalina. Il microscopio non vi mostra alcun globulo sanguigno, bensì molti cristalli fosfatici, frammenti bruni, opachi; corpi cilindrici dello stesso colore, e cilindri fibrinosi colorati dall'ematina.

— 7. Volto alterato; agitazione; aggravamento di tutti i sinto-

mi, salvo la febbre che è quasi caduta. Vomiti di liquidi verdi. Clistere con chinina, ed estratto di china.

-- Lo stato s'aggrava. La pelle si copre di sudore viscido. Il malato è caduto in profonda adinamia. Le urine appena rossastre, non contengono più che tracce d'albumina.

— Morte l' 8 novembre.

Dopo quanto precedentemente si è detto, ogni commento a questo caso di genuina *intossicazione chinica* sarebbe di troppo. Mi limito a far notare come all' Autore non sia sfuggito, che è stato « durante la reazione di un accesso febbrile più veemente di quelli che l'avevano preceduto, e che ha cominciato con un brivido ben marcato, che si sono sviluppati quei sintomi notevoli. »

La XII<sup>a</sup> Osservazione è la seguente:

« *Cachessia palustre. — Febbre biliosa ematurica. Urine totalmente nere, contenenti molto sangue. — Morte.*

— Debrère, amministratore, da molti anni in quà colpito da febbri palustri, senza aver mai avuto accessi gravi; sovente queste febbri erano complicate da vomiti biliosi; negli ultimi tempi erano più frequenti. Venuto alla Pointe-à-Pitre per affari, dopo qualche leggero accesso, sentendosi più male, è costretto, il 26 novembre, a mettersi a letto, e nello stesso giorno ha un accesso di poca intensità. Il 27, movimento febbrile di media intensità, pelle secca, nausea, sete, labbra scolorate, lingua bianca, giallognola alla base, punto iniezione agli occhi, punto ittero, colorito appannato e plumbeo dei tegumenti, leggera costipazione. — Limonea; solfato di chinina gr. 1; clistere di cassia. Alle 8 della sera febbre più forte, senza vomiti. — Limonea; ghiaccio; clisteri con gr. 1,50 di solfato di chinina, e gr. 0,50 di laudano.

-- 28, mattina. Febbre minore; pelle secca; il malato ha dormito male; ricoperto prima d'una sola coltre ha avuto freddo. Tiglio caldo; pediluvio senapato; *solfato di chinina gr. 1.*

A mezzogiorno. -- Vi sono stati *brividi prolungati con malesere generale; nausea, vomiti biliosi; dolori nei lombi seguiti da pressante bisogno di urinare.* Le urine erano nere, ma non furono conservate; polso a 110, pelle calda, alquanto madida.

*Frizioni chininate; clisteri con estratto di china; senapismi all'epigastro.*

— 29. La febbre non è caduta; continuano i vomiti verdi e le urine nere; l'ittero nel pomeriggio di ieri si è manifestato su tutto il corpo; prostrazione; intelligenza chiara.

L'urina è nera alla luce diretta, e rossa per trasparenza. Vista al microscopio contiene: materie amorfe senza forme cilindriche o cristallizzazioni riconoscibili; più, numerosi *globuli rossi* intatti, dalla circonferenza liscia.

— 30. Polso piccolo e frequente; sudore viscido, singhiozzi, nausea; vomiti più rari; prostrazione. Punto urina nella notte. Sopraggiunge il collasso cerebrale; alla sera, morte.

Questo che ho riferito colle stesse parole dell'Autore, e che egli dice « il caso di febbre biliosa ematurica il più completo, il più caratteristico dal punto di vista dei sintomi e particolarmente della colorazione nera e rossa delle urine che abbia avuto l'occasione di osservare » (p. 175) è senza dubbio il caso più caratteristico d'*intossicazione chinino-palustre* che si trovi nel suo libro. È troppo eloquente per se stesso perchè occorra spendervi intorno altre parole. Solamente debbo rammentare un avvertimento dell'Autore riguardo al sangue delle urine. Si è veduto che nell'Osservazione XI<sup>a</sup> il microscopio non ha svelato alcun corpuscolo rosso intatto nell'urina, mentre nell'ultima i corpuscoli rossi si sono trovati in gran copia, come in quelle osservazioni del Tomaselli in cui l'esame microscopico è stato fatto. Ora il Pellarin nota che non si trovano tali globuli del sangue, quando la colorazione rossa è poca, e quando le urine, benchè molto colorate, sono alcaline al momento dell'emissione.

Delle due Osservazioni che dopo la XII<sup>a</sup> registra l'Autore, non v'è altro che l'autopsia.

Ecco dunque dodici casi, dei quali sette soli possono essere ammessi come *febbri biliose ematuriche*, o per dir meglio come *intossicazioni chinino-palustri*; e sono quelli delle Osservazioni II<sup>a</sup>, IV<sup>a</sup>, VI<sup>a</sup>, VIII<sup>a</sup>, X<sup>a</sup>, XI<sup>a</sup>, XII<sup>a</sup>.

Quanto alle altre cinque ho già esposto il mio giudizio a proposito di ciascuna di esse; nella I<sup>a</sup>, IX<sup>a</sup> e V<sup>a</sup> risulta non esser esistita ematuria; nella III<sup>a</sup> manca ogni dato: la VII<sup>a</sup>, oltre all'esser tenuta dall'Autore come un'eccezione, manca di dati essa pure.

Dei sette casi d'*intossicazione chinica*, due volsero a guarigione,

ed in essi fu somministrato l'oppio contemporaneamente alla chinina; gli altri cinque, o senz'oppio o malgrado l'oppio, finirono colla morte.

Alcune di queste storie difettano alquanto di particolari, le sole che non lascino nulla a desiderare per tal riguardo sono l' VIII<sup>a</sup>, l' XI<sup>a</sup> e la XII<sup>a</sup>.

Dopo simili risultati mi sarà concesso domandare; Come si spiega il fatto che dei dodici casi riferiti dal Prof. Tomaselli, e che furono tutti quelli che caddero sotto la sua osservazione, uno solo, il primo, finì colla morte, e gli altri undici, sospesa la chinina, guarirono? Come mai nel caso che ho riferito nello *Sperimentale* dello scorso anno, la sospensione della chinina ha fatto similmente scomparire i sintomi biliosi-ematurici?

E si che, tanto in questo come in quelli, non fecero difetto nè l'alta febbre, nè i vomiti, nè l'ittero, nè soprattutto l'ematuria, nessuno insomma dei tanti fenomeni che per il Dott. Pellarin sarebbero stati caratteristici della febbre biliosa ematurica. Ora, come avvenne che dei suoi sette casi, in cui tali fenomeni insorsero sempre *dopo* la chinina, cinque ebbero esito letale, essendosi continuato a somministrare questo medicamento?

## V.

La storia delle malattie è sempre incompleta quando non se ne conoscano le alterazioni anatomiche.

L'opera del Tomaselli, puramente clinica, essenzialmente clinica, manca di osservazioni necroscopiche, nè si potrà certo muover rimprovero all'Autore di aver saputo trattenere la chinina in tempo. A questa lacuna possiamo dire che suppliscono mirabilmente gli studi del Dott. Pellarin. Posto in favorevoli condizioni, questo diligente ed instancabile osservatore ha fatto nel suo ospedale le necessarie osservazioni sui cadaveri, e con esse ha potuto delineare un quadro pressochè completo dell'anatomia patologica della forma morbosa in questione, illustrandone quasi tutti i particolari. Non avvedutosi della deplorevole azione della chinina, ha avuto il vantaggio di compiere il quadro nosologico dell'intossicazione chinica.

Ha avvertito in primo luogo che le lesioni anatomiche della

febbre gialla erano ben diverse da quelle della febbre biliosa ematurica, e che « l'anatomia patologica di questa forma non è più che una particolarità in quella della malattia da cui trae origine. » (\*) Come ho già detto non voglio qui fare una completa rassegna della Memoria del Pellarin, perciò lasciando a parte tutti gli altri organi, le alterazioni dei quali sono dal più al meno quelle della profonda cachessia palustre, mi limiterò a far parola dei reni dove furono incontrati i guasti più notabili.

Le lesioni di questi organi, caratteristiche e speciali di quella forma morbosa che a detta del Pellarin non è che « una forma grave di febbre palustre, » furono per la prima volta da lui descritti, giusta quanto fa notare egli stesso.

Esse consistono in: 1° infiltrazioni emorragiche di uno o di entrambi i reni, aventi sede nella sostanza corticale, nettamente limitate, in forma di cono colla base alla periferia, apparenti alla intatta superficie renale come ecchimosi nere; 2° (qualche volta) ascessi o ulceri flictenoidi aventi la sede e la forma dell'infiltrazione emorragica stessa.

La seconda alterazione procederebbe dalla prima e non sarebbe che un termine avanzato della sua evoluzione progressiva.

La vescica fu trovata sempre inalterata.

Ecco dunque che anche i fatti anatomici ci danno la riprova dell'identità della febbre del Pellarin e dell'intossicazione chinica del Tomaselli, e dimostrano l'origine renale del sangue che si trova nell'urina, come già quest'ultimo Autore aveva preveduto. Invero il Prof. Tomaselli diceva: « La fonte di questa emorragia, desunta dai caratteri chimici e microscopici delle urine è difficile a determinarsi, e sebbene la reazione acida delle stesse, il colore rosso bruno o nerastro che presentano, la perfetta miscela del liquido sanguigno colle urine, ed il poco o niun sedimento, militino più per una nefrorragia, anzichè per uno urocistorragia, pure non possono sfuggire al serio esame della critica. Ma se questi diversi caratteri si mettono in rapporto con quelli che hanno diretta dipendenza dai reni, quali sono principalmente il peso doloroso alle regioni lombari, e l'abbondanza delle urine miste a sangue, non è da mettersi in dubbio la sede re-

---

(\*) PELLARIN. Loco cit. p. 179.

nale della suddetta emorragia » (\*); la quale ipotesi è ora divenuta un fatto mercè le ricerche cadaveriche praticate dal Pellarin.

## VI.

Da quanto fin qui si è detto, nasce la conclusione ultima, che quella che il Pellarin ha creduto una forma particolare e gravissima di febbre palustre ed ha intitolato *febbre biliosa-ematurica*, altro non è che una forma suscitata dalla chinina, quella stessa che il Tomaselli per brevità ha chiamato *intossicazione chinica*.

Le dosi di chinina impiegate furono modiche nell'uno e nell'altro caso, perciò non si ha luogo a pensare nè all'ematuria che il Duchassaing, pure alla Guadalunga credeva prodotta dalle grandi dosi, nè a fenomeni irritativi locali, in niun modo dimostrati dalla clinica.

Non si potrebbe neppur pensare d'invertire la proposizione anzidetta, e dire, come pretendeva il Le Roy de Méricourt, che i casi osservati dal Tomaselli fossero di *febbre biliosa-ematurica*, poichè allora, io credo, si potrebbe francamente domandare: Come avvenne che gli accidenti bilioso-ematurici in un individuo insorsero all'improvviso, mentre il Prof. Tomaselli non voleva combattere colla chinina che una semplicissima nevralgia facciale dal tipo quotidiano? Come mai nel corso di febbri intermittenti semplici si manifestava tutto il complesso dei fenomeni descritti, solo dopo la chinina, e poi, sospesa questa, la febbre continuava, in qualche caso, nel suo tipo primitivo e nella sua semplicità, per esser domata in seguito da succedanei ben tollerati? Come mai avvenne che taluna volta, somministrata la chinina quale profilattico, desse luogo ugualmente ai fenomeni tossici? E quel ch'è più, come mai in parecchi casi, col cessare di dar chinina, tutti i sintomi si sarebbero sedati, e non sarebbe più seguita febbre di sorta? (\*\*)

Aveva ben ragione il Le Roy de Méricourt nel dire che « la geografia medica ha acquistato una nozione di più, » poichè oggi sappiamo come certo quello che finora non poteva uscire dal numero delle ipotesi, cioè che il campo in cui si manifesta l'intossicazio-

---

(\*) V. TOMASELLI. Loco cit. p. 92.

(\*\*) V. TOMASELLI. Op. cit. *Diagnosi differenziale*, p. 84-97.



ne chinino-palustre si estende ben oltre la Sicilia; e con probabilità si può credere che abbracci tutte le regioni su cui pesa la malaria.

Ma da tutto ciò deriva forse che la chinina sia « colpita da un'ingiusta accusa, » che la sia screditata o svilita? Sembra di no; eppure anche presso di noi che cosa non si è detto credendo di difendere la povera chinina?

Lo stesso Autore dell' « *Intossicazione chinica ed infezione malarica* » riconosceva nella chinina « un farmaco grandemente importante, il solo che possa vantare la medicina » (\*) e con tutto questo non mancò chi si diede a gridare che si voleva detronizzare il re dei medicamenti.

No, la chinina non perde punto i suoi grandi meriti, è pur sempre la più potente arma che possediamo a combattere le febbri intermittenti, ma è un' arma da maneggiarsi cautamente, poichè in certi casi, fortunatamente abbastanza rari, può fallire allo scopo, associarsi per così dire all' elemento che doveva vincere e produrre quei gravissimi disordini che finora venivano imputati alla malaria sola.

---

(\*) V. TOMASELLI. Op. cit. p. 115.

---

## II.

### **Sull'intossicazione clinica del Prof. Tomaselli e l'emoglobino-albuminuria parossistica dei Prof. Silvestrini e Conti (\*) pel dottor G. B. Ughetti.**

In una recente memoria « *Sulla malattia di Dressler, od Emoglobino-albuminuria parossistica* », i professori Silvestrini e Conti, dell'Università di Sassari, hanno preso a trattare di un argomento, che, per la sua complessità e per le varie interpretazioni a cui è andato finora soggetto, ha già dato luogo a numerosi e lunghi studi, fatti sotto punti di vista molto differenti; argomento che ne comprende in se un altro, stato pure trattato diffusamente, e severamente studiato e discusso, voglio dire *l'intossicazione clinica*. Mi sarei limitato a dire in questo Giornale qualche parola sul libro dei Professori Silvestrini e Conti, poichè realmente è meritevole di molta considerazione dal lato clinico e più ancora da quello anatomo-patologico, se non avessi già più d'una volta manifestato un'opinione, che non mi permetto di accettare come stanno le conclusioni cliniche degli Autori. Non intendo dire con ciò ch'io voglia assolutamente respingere *a priori* tutto che non s'accordi con la teoria che ho seguito finora; ben diversamente, credendo pure che questa teoria non possa essere scossa nelle sue fondamenta, appunto perchè queste sono costituite da' fatti clinici, accetterei però volentieri qualunque modificazione mi fosse dimostrata logicamente necessaria. Ma siccome, per venire al caso nostro, non mi pare in alcun modo ammissibile quell'analogia che gli Autori hanno voluto riconoscere tra forme cliniche alquanto diverse, così non mi sembra neanche inutile di spendere due parole in proposito, e sul perchè non ci veda cotesta analogia.

---

(\*) Estratto dall'*Osservatore Medico* di Palermo Fasc. I, 1881 — Gennaio e Febbraio.

Lungi da me l'idea di voler fare della polemica per deliberato proposito: nè spero che gli egregi Autori vorranno intenderla in questo senso. La discussione spassionata è sempre proficua e feconda di idee e di ricerche, la polemica è sterile e sconveniente; la discussione illumina, la polemica accieca. Per quanto profondamente persuaso della teoria del professore Tomaselli, specialmente perchè, senza idee preconcepite, mi fu dato di osservare qualche caso di vera *intossicazione chinica*, o intolleranza speciale per la chinina, che altri voglia chiamarla, non ho mai tuttavia preso la penna per difenderla da certi appunti poco convincenti e spesso ancora poco convenienti che le vennero mossi. In questo caso però la serietà e l'importanza del lavoro, in cui si vogliono confutare le idee ed anche un pochino i fatti del Tomaselli e della sua scuola, è ciò che m'induce a trattenermi qualche istante sull'argomento.

I professori Silvestrini e Conti prendono le mosse da un lavoro, che nel 1854 il Dressler pubblicò negli Archivi di Virchow, su d'una forma speciale di ematuria, e, scendendo a dire degli altri Autori specialmente inglesi, che, dopo il Dressler, si occuparono di qualche forma molto simile di ematuria o di emoglobinuria, riportano due casi dell'Harley, e più succintamente alcuni altri casi del Dickinson, del Johnen, del Cock etc.

Vengono quindi a prendere in esame l'*intossicazione chinica* del Tomaselli, e sui dodici casi da lui descritti ne riferiscono solamente due, trascurando gli altri, la maggior parte dei quali sono per diversi riguardi assai più importanti. Riportano in seguito gli Autori dettagliatamente altri tre casi, per se stessi importantissimi, di emoglobinuria, de' quali due del Murri ed uno dell'Orsi, per passare dipoi ad esporre i due casi di loro osservazione. Del secondo caso dovrò dire più innanzi con qualche particolare. Il primo riguarda un individuo che avea sofferto qualche mese avanti « di febbri intermittenti malariche, le quali, ad onta del continuato uso di preparati chinacei, si erano ripetute anche nel seguente mese. » Questi, dopo 20 giorni dall'ultima febbre, fu colto senza causa apprezzabile, da un accesso di freddo, seguito da vomito di liquido scolorato, da calore moderato e da dolore ai lombi. Prese il giorno seguente un grammo di chinino e crebbe il malessere; ne prese altro  $\frac{1}{2}$  grammo ognuno dei due giorni seguenti, ed aumentò il dolore alle reni, riap-

parve il vomito, ed emise gran copia d'urina di color rosso bruno carico. Analizzata dipoi quest'urina, la si vide contenere molta albumina, dell'emoglobina disciolta e « grandi quantità di granuli piccolissimi, somiglianti assai a globuli sanguigni, però molto più piccoli del normale e sformati. » Il giorno appresso si proseguì a dare il chinino col liquore di Fowler e proseguirono i vomiti e l'ematuria o albumino-emoglobinuria, come gli Autori la chiamano ed apparve l'ittero. Seguitando però nella stessa terapia, a poco a poco tali fenomeni andarono scomparendo.

Da questi due casi d'osservazione propria e da quelli riferiti in precedenza, i professori Silvestrini e Conti conchiudono coll'ammettere:

1. « La esistenza e relativa frequenza anche in Sardegna di una speciale forma nosologica, per la prima volta descritta da Dresler e quindi da Harley. »

2. « Che questa forma nosologica, sebbene in alcuni casi possa essere attribuita all'infezione palustre inveterata, in molti altri può insorgere e decorrere anche senza che si possa attribuirle al veleno malarico. »

3. « Che questa forma presenta vari gradi d'intensità, limitandosi alle volte alla sola emoglobinuria ed albuminuria di brevissima durata, talora associandosi all'itterizia e ad altri fenomeni di non comune gravezza. »

4. « Che queste ultime manifestazioni sono più comuni, quando come causa efficiente principale si può imputare l'infezione malarica. »

5. « Non essere punto dimostrato che di tanti e così gravi fenomeni si possa incolpare una speciale intolleranza pei preparati chinacei, sebbene in qualche caso sembri che il chinino sia in realtà male tollerato dagli infermi che si trovano sotto l'influenza di speciali condizioni. »

Queste sono le conclusioni cliniche. Ad esse tien dietro un lungo ed accurato studio anatomico-patologico delle lesioni ritrovate negli organi addominali dell'individuo appartenente al loro secondo caso. Ma, per quanto pregevole questo studio, mi si permetterà di non fermarmi, dacchè esso non influisce per nulla sull'interpretazione clinica della forma nosologica, e non può servire per ora che

a gettare un po' di luce, ma ben poca, sul meccanismo della produzione di alcuni dei fenomeni osservati in vita; fenomeni che del resto possono osservarsi separati o variamente aggruppati in forme cliniche nettamente distinte fra loro. E gli Autori stessi infatti, alla domanda che si rivolgono: « Si può concludere essere l'emoglobinuria un'entità nosologica che meriti un posto a se nella patologia medica? » rispondono: « Se dal lato clinico si considera che bene spesso abbiamo occasione di vedere casi speciali, e per genesi disparati di emoglobinurie parossistiche, come negli acuti avvelenamenti, possiamo a ragione dubitare della individualità nosologica della forma in discorso. Ma se d'altro lato notiamo l'associarsi frequente dell'itterizia alla emoglobinuria, la sua irregolare periodicità, spontanea nel massimo numero dei casi, provocata dal freddo e dall'umidità in altri, possiamo forse con pari ragione sostenere che questa forma morbosa, clinicamente parlando, merita un posto speciale nella patologia medica. Se poi invece le nostre induzioni si fondano sui risultati della investigazione anatomo-patologica, la risposta dev'essere negativa. »

Ora non voglio qui entrare a riesaminare tutti i casi annoverati dagli Autori, nè a discutere parzialmente se ed in qual modo possano essere collocati in quella sintesi che hanno chiamato *malattia di Dressler*; ma, esaminando i rapporti fra alcuno di essi, i casi degli Autori e quelli del Tomaselli, vorrei solo possibilmente determinare il valore clinico degli uni e degli altri, per istabilire se i casi del Tomaselli e della sua scuola possano essere classati nella presunta malattia di Dressler, o se non piuttosto qualcuno dei casi annoverati dagli Autori possa venir compreso tra quelli di vera intossicazione chinino-palustre.

Ed anzitutto, devo mio malgrado muovere un leggero appunto agli egregi Autori del libro in questione, e per iscusarmi di questa osservazione aggiungerò che vi sono quasi costretto da un altro appunto che essi hanno mosso al Tomaselli. Dicono infatti che « se il Tomaselli prima di imputare al chinino somministrato mortali avvelenamenti a dosi omeopatiche, e dichiarare quel prezioso rimedio un veleno potente in date circostanze di clima, di suolo, di individuo, avesse ponderato gli studi fatti in Inghilterra, in Germania ed in Italia sulla così detta *ematuria parossistica*, sarebbe forse stato

più riserbato nelle sue conclusioni. » Ora, oltrechè nessuno ha assicurato gli Autori che il Tomaselli non abbia ponderato tali studi, si può per contro osservare com'essi, nel loro lavoro che é essenzialmente di critica scientifica, e che richiede appunto l'esposizione dei giudizi dei varii scrittori, non abbiano tenuto neppure parola dei medici francesi, quali il Bérènger-Féraud, il Duchassaing, il Dutrouleau, il Pellarin, il Le Roy de Méricourt, che recentemente hanno studiato le ematurie dei paesi caldi. E che cotali febbri ematuriche meritassero di esser tenute in calcolo, lo prova quando non altro il fatto della perfetta analogia dei casi del Pellarin con i nostri: tantochè le sue numerose osservazioni giovarono a me per dimostrare che non si trattava se non di fatti d'intossicazione chinica, e giovarono ad altri per sostenere che si trattava bensì di fenomeni *ittero-ematurici* provocati dalla chinina, ma dalla chinina a piccole dosi, ciò che nel caso presente non nuoce al concetto sostanziale della teoria del Tomaselli. Se anche gli Autori, negando l'esistenza dell'intossicazione chinica, avessero tenuto il debito conto di tali casi, non si sa come li avrebbero fatti entrare nella malattia di Dressler giacchè avrebbero pur dovuto logicamente comprenderli in essa.

Avrebbero anche potuto, dopo i casi del Tomaselli, tenere qualche conto di quelli d'intossicazione chinica osservati e pubblicati successivamente dal Restuccia, dal Cassone, dal Fragalà, dal Pennavaria, dal Lo Re, e da me; ma di questi lasciamo andare, poichè avevano per punto di partenza quelli del Tomaselli, e come affermano gli Autori, non presentavano « nulla di nuovo d'interesse scientifico. »

Comunque sia, e benchè gli autori neghino recisamente, e non senza idee preconcelte, la teoria del Tomaselli, fanno però qua e là qualche concessione in favore di essa.

Che avessero buoni motivi di riconoscere nella malaria uno degli elementi causali delle loro emoglobinurie, lo provano i casi stessi su cui fondano la malattia di Dressler, ne' quali i precedenti malarici si ritrovano con molta frequenza. Dei due casi dell'Harley, in uno ve n'erano stati, ed Harley stesso dice che « gli attacchi erano in qualche modo congiunti a disturbi della funzione epatica, la quale in uno era indubbiamente attribuibile al veleno malarico. » Precedenti malarici furono accertati in uno dei tre casi del Dickin-

son, e notati quasi costantemente nei sei casi del Druitt. Nei casi del Robert, Richie e Gull « risultava essere molto importante l'influenza malarica »; nei dodici del Tomaselli, essa fu costante; così nei casi degli Autori ed in quello dell' Orsi. Però non è soltanto in favore della malaria che fanno delle concessioni; anche al chinino accordano qualche cosa, ma in modo più riservato, come per esempio nel 5° alinea delle loro conclusioni cliniche, che ho precedentemente riferite.

Ma non è dalle loro concessioni che si deve trarre argomento a sostegno dell'intossicazione chinica, dacchè non è co' mezzi termini che si fa della clinica. Al più da cotali concessioni si può dedurre la poca solidità della teoria, su cui si fonderebbe la malattia di Dressler. Paragoniamo piuttosto i casi di *emoglobinuria da freddo* del Murri, i casi degli Autori e quelli del Tomaselli. Quale analogia vi è mai fra i casi del Murri e questi del Tomaselli? Tanto poca certamente che nè l'uno nè l'altro di questi due clinici ha mai tentato un ravvicinamento che non sarebbe fondato che sulla comunanza di un fenomeno, l'emoglobinuria, il quale fenomeno, come dice il Murri stesso nelle sue bellissime lezioni, è stato riscontrato in condizioni morbose molto diverse. » Ma non è in uno scritto come questo che posso seguire passo passo i due Autori nei loro ragionamenti; per chi non avesse studiato un po' addentro la questione, dovrei diffondermi più a lungo che non comportino i limiti di questo scritto; per gli altri, la sola lettura delle lezioni del Murri e della Memoria del Tomaselli, è più che sufficiente a dare la piena convinzione dell'indipendenza etiologica e sintomatica delle forme descritte dai due clinici. Basti qui accennare come ne' casi del Murri non siasi mai trattato d'individui malarizzati, ed in cui l'emoglobinuria abbia seguito immediatamente la somministrazione del chinino, condizioni immanchevoli nei casi del Tomaselli; e ancora, come in quelli « un tratto distintivo è che l'emoglobinuria ritorna ad accessi, separati da periodi di apparente sanità » (Murri) senza che tra l'uno e l'altro si sia dato del chinino — mentre in questi del Tomaselli, non vi fu mai ritorno di accessi, se non si era ritornati sul chinino, come accadde in quella prima osservazione che i professori Silvestrini e Conti riportano. E poi nei casi del Murri non trovo mai notato che il fenomeno ematuria fosse accom-

pagnato da febbre, tant'è vero che in una delle osservazioni bastava che l'infermo s'alzasse da letto per veder ricomparire la colorazione sanguigna delle urine, mentre in quelli del Tomaselli l'accesso era quasi costantemente accompagnato da febbre.

Un po' diversamente vanno le cose per i casi osservati dagli Autori, e specialmente per uno di essi, il secondo.

Un individuo che ha sofferto ripetutamente e lungamente di febbri intermittenti da malaria, che da lunga data « pare presentasse una speciale intolleranza pel chinino, talchè si vuole che bastava ne prendesse una piccola dose, perchè gli sorgessero fenomeni febbrili »; e che, interrogato in proposito, rispose: « che alle volte il chinino gli produceva fenomeni eccezionali, ma che in altre occasioni fino all'epoca attuale, avendo avuto qualche febbre intermittente, aveva potuto prenderne dosi anche abbastanza forti, senza averne incomodo alcuno »; quest'individuo, dico, mentre ancora era indisposto fa una lunga marcia a cavallo in una giornata rigida e piovigginosa. « La sera stessa fu colto da brivido di freddo susseguito da calore, per cui chiamò il medico, il quale gli prescrisse 60 centigr. di solfato di chinino, da prendersi in tre volte nel seguente mattino, quando la febbre fosse scomparsa. Così fece l'infermo, ma aveva appena preso da qualche minuto la prima dose del rimedio, che ritornò intenso il brivido accompagnato da dolore all'epigastrio, nausea e vomiti ripetuti, addolentimento ai lombi e bisogno di emettere le orine, le quali anzichè essere del normale colore, erano intensamente tinte di sangue. I vomiti e l'ematuria sussistendo tutto il giorno, la notte ed il seguente mattino, ed aggravandosi sempre più il suo stato venne richiesto il consiglio del prof. Sannavia, e per invito di questi, e del Silvestrini. » Non trovandovi febbre, gli fu prescritto del bicarbonato di soda. « Passò la notte meno agitata della precedente, i vomiti si calmarono alquanto, talchè poté assumere qualche cucchiata di brodo. Dolore meno vivo all'epigastrio; indolente la regione renale; ebbe un'evacuazione di materie colorate. Itterizia al medesimo grado; orine scarsissime (circa 50 c. c. nella notte) cogli stessi caratteri fisico-chimici-microscopici. Apiresia. Si continua nella stessa cura. Passò il giorno e la notte discretamente, talchè il mattino seguente è più sollevato nel morale, non ha mai orinato e la vescica è vuota. Non ebbe vomito; poté assu-



mere qualche poco di cibo. Apiretico. Si prescrive: acido tannico gr. 1, aq. gr. 200 da prendersi a poco a poco; di questa pozione ne prese però appena qualche cucchiata. Da questo momento non emise più una goccia di orina e presentando sempre un progressivo collasso, morì dopo due giorni. Esplorata più volte la vescica, la riscontrammo completamente vuota. Non ebbe in questi giorni vomito, non emorragie, non convulsioni; solo poche ore prima della morte presentò profusi sudori e sopore. »

Mi dispiace di non aver potuto riferire per intero la storia; ma il sunto coscenzioso che ne ho dato, riportandone gli squarci più importanti, mi pare che basti a mostrare come questo caso possa stare benissimo allato a quelli del Tomaselli, ma per tutt'altro fine che non quello assegnatogli dagli Autori. In questo caso precisamente come in quelli del Tomaselli, trattavasi d'un individuo che aveva sofferto molto a lungo gli effetti della malaria. Questi, già ridotto in uno stato poco felice, dopo una nuova causa di maggiore prostrazione di forze, è preso da un accesso di febbre, *senza ematuria*; e questo è detto chiaramente. Gli si dà il chinino, ed ecco che appena presa la prima dose entra in iscena una nuova sindrome: brivido, vomito, peso lombare, urine sanguinolenti. Ora perchè mai questi fatti non hanno seguito immediatamente la marcia a cavallo, ma bensì la somministrazione del chinino? Qui mi pare che non ci sia nulla di sofistico a dare un pochino al *post hoc* il valore del *propter hoc*. Si dirà che non s'è più dato chinino, e nondimeno i fenomeni hanno perdurato; ma si può rispondere che, in primo luogo non sono più riapparsi in forma parossistica, che inoltre le pessime condizioni in cui già si trovava bastarono ad aggravare le conseguenze dei sintomi dell'intossicazione, a segno da ridurlo al collasso. La marcia a cavallo che precesse l'accesso di febbre semplice, può benissimo dunque entrare in linea di conto, come quella che mise l'infermo, allora già di molto affranto, in condizioni anche peggiori, e tali da predisporlo a risentire fortemente gli effetti immediati del chinino, che tempo addietro non gli aveva prodotto che fenomeni lievi e passeggeri. L'indebolimento, la prostrazione di forze, specialmente preesistendo la malarizzazione, è difatti, come ha dimostrato il Tomaselli, uno dei momenti più efficaci che possa favorire la manifestazione di quella speciale intolleranza, per cui il chi-

nino dà effetti tossici anzichè salutari. Non si vuol dire con ciò che occorra sempre una causa immediatamente precedente la somministrazione del chinino; lo dimostrano abbastanza i casi del Tomaselli stesso e vale a confermarlo anche quel caso da me brevemente descritto, osservato in persona nativa di Sardegna ed ivi abitualmente dimorante, in cui si diedero 50 centigr. di chinino, quasi in via di esperimento, e tosto insorsero i sintomi ormai classici dell'intossicazione.

Pertanto le idee del Tomaselli e di coloro che ammettono una intossicazione chinica nel senso ripetutamente detto, non ricevono punto una *solenne confutazione*, come gli Autori si esprimono, ma piuttosto una riconferma. Sia pure che molti dei casi riferiti dagli Autori, compresi anche quelli del Murri non siano nati sotto l'influenza della malaria nè della chinina, e che possano avere fra loro tali analogie da costituire una forma morbosa determinata da intitolare al Dressler, ma non perciò vi si potrà comprendere anche l'intossicazione chinica, a cui l'etiologia e la sintomatologia assegnano assolutamente un posto a parte.

Il ravvicinamento che il Le Roy de Mèricourt aveva voluto fare della intossicazione chinica del Tomaselli con le febbri biliose ematuriche dei paesi caldi, aveva almeno una parvenza di ragione in ciò che la somiglianza della sintomatologia 'era tale da far trascurare fino ad un certo punto le cause immediate della medesima; la stessa ragione del resto che ha fatto sempre credere per il passato, almeno nei nostri paesi, in casi simili trattarsi di perniciose ittero-ematuriche; idea che anche recentemente qualcuno che non aveva probabilmente mai letto la Memoria del Tomaselli, ha contro di questo sostenuto. Ora se si riconduce questa intossicazione chinica alla malattia di Dressler, perchè non si accoglierebbero sotto quest'ultimo titolo anche le febbri perniciose ematuriche, le febbri ittero-ematuriche dei climi torridi, ed anche l'ematuria apiretica per grandi dosi di chinino constatata dal Duchassaing?

Andrei un po' troppo fuori d'argomento se stessi qui a dire degli ultimi casi d'intossicazione chinica osservati in queste nostre Provincie, e di cui qualcuno è tuttora inedito; mi si permetta però d'aggiungere come gli studii del Tomaselli abbiano ricevuto una nuova ed autorevolissima conferma per opera del professor Kara-

metsas dell' Università d' Atene. Questi, in seguito alla memoria del prof. Tomaselli, ha letto nel 1878 alla Società medica d' Atene un lavoro tradottosi poi nel *Bullettin général de thérapeutique* (luglio ed agosto 1879), nel quale, sotto il titolo di *Ematuria provocata dalla chinina*, descrive molti casi d' intossicazione chinica.

Le conclusioni a cui giunge sono le seguenti:

« 1° La chinina provoca una emosferinuria (\*) sovente con un accesso di febbre tutt'affatto indipendente dalle febbri ematuriche palustri;

« 2° Questa emosferinuria è *anche* provocata da piccole dosi di chinina (\*\*);

« 3° La chinina non è solo non indicata per coloro che hanno questa disposizione ma è del tutto nocevole e soventi pericolosa; per conseguenza si deve sospenderne l' uso tostochè si osservi ch'essa provoca l' ematuria. »

Mi pare che non si possa parlare più chiaro di così; ora se neppure l' autorità del Karametsas vale ad appoggiare e consolidare la dottrina dell' intossicazione chinica, non ci sarà altro da fare che attendere nuovi fatti, i quali disgraziatamente non mancheranno di presentarsi, perchè venga dissipato ogni dubbio e sia viemeglio illustrata l' esistenza dell' ematuria provocata dalla chinina; ematuria che non è nè per l' etiologia nè per la sintomatologia analoga all' emoglobinuria da freddo del Murri o del Lichtheim, o all' altre forme di emoglobino-albuminuria che i professori Silvestrini e Conti hanno compreso nel titolo di malattia di Dressler.

---

(\*) Emosferinuria o emoglobinuria.

(\*\*) Ho sottolineato quell' *anche*, dacchè la *Gazzetta delle Cliniche* di Torino del 16 dicembre 1879, riportando le conclusioni del Karametsas, l' ha ommesso del tutto, ciò che può alterare notevolmente il significato della proposizione.

---

### III.

#### **Contributo alla casistica dell'uremia nella intossicazione chinica. (\*) Comunicazione del dott. O. Rapisarda. (\*\*)**

Per moltissimi fenomeni clinici la prima investigazione è sempre riposta direttamente nell'uomo e nel dinamismo chinico-vitale della sua organica costituzione. La interpretazione di essi, in molti casi, sfuggendo ad una materiale dimostrazione sperimentale, si condensa in congetture più o meno razionali, per analogia, ritenute atte ad illustrare quei quesiti offerti dalla Clinica, ma che nè la scienza nè le induzioni possono rendere spesso più evidenti o meglio dimostrabili.

Così il fenomeno della *intossicazione chinica*, legato pur troppo alla influenza malarica e all'uso del chinino, racchiude in sè tale inesplicabile mistero, per quanto qualunque spiegazione, improntata pure ai dettami più positivi della scienza, non tralascia dare facile adito ad obbiezioni le più inconfutabili, che ben dimostrano la inaccessibilità di certe spiegazioni nell'orbita dell'organismo ammalato.

*Malaria, chinino, emoglobinuria* ecco i tre fattori importanti che rispecchiano la originalità di questo fenomeno curioso; ciascuno di essi, da solo, non genererebbe certamente il fenomeno, mentre l'osservazione clinica ha potuto notare la relazione fra essi al punto di vedere una preesistente *infezione malarica*, laddove si è verificata una *emoglobinuria da chinina*. Ma quale e come il meccanismo di sì strano fenomeno? Non giova dissimularlo, tutti i tentativi i più esperti ed oculati non hanno potuto delucidare meglio la oscurità del fatto.

Si è ammessa e con ragione dal prof. Tomaselli un'azione *emolitica* del farmaco, però l'esame attento di altri clinici eminenti, riportato anche sui componenti e sulla crasi del sangue, non sempre

---

(\*) *Lavori del Congresso della Società Italiana di Medicina Interna Anno 1895.*

(\*\*) Primo assistente nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Catania.

ha rischiarato per loro il problema. Intanto una enorme quantità di *emoglobina* è là, che s'impone con la sua presenza nelle urine emesse in pochissimo tempo. È *idiosincrasia*, è *recondita azione bio-chimica* di quel dato organismo? Nessuno sa dirlo.

Non ha guari il prof. Murri in una dottissima lezione sul proposito per la illustrazione di un caso imbattutogli, in persona di una ragazza abitante nelle valli di Comacchio, si è voluto addentrare e molto sapientemente, anche lui, ad intuire con elevatezza di concetti clinici importanti a trovare quasi il filo della matassa.

Egli ha cercato con molta dottrina districare il garbuglio di sì oscuro fenomeno, anatomizzando passo a passo tutte le possibilità scientifiche e cliniche e tutte le azioni dirette o no del chinino, sperimentate sul sangue e su altri organi: e, pur vedendo in siffatto meccanismo un particolare lavoro di *eritrocitolisi* e di *alterata distribuzione del sangue negli organi stessi*, l'azione speciale del farmaco, per lui, non troverebbe conforto in alcun fatto, eccetto che in una particolare disposizione *bio-chimica* dell'individuo.

Siffatto assunto è stato il movente di numerose investigazioni portate sopra organi diversi e con procedimenti vari anche dal professor Tomaselli su gli ammalati da lui osservati; e sul valore di tutti i singoli fatti, la *emoglobinuria* soprattutto è stata quella che ha richiamato a lui subito al pensiero una rapida ed istantanea *emoglobinemia*, devoluta ad un potere *emolitico* suscitato dal farmaco, vuoi anche per *recondita azione bio-chimica* (se non per individuale *idiosincrasia*). Infatti come intendere la costante diminuzione dei *globuli rossi* e l'altra non meno costante dell'*emoglobina*, durante il parossismo tossico. Non vi sarà in tutti i casi sformamento visibile di globuli rossi, non vi saranno forse sempre apprezzabili frammenti residuali di elementi morfologici disfatti, ma l'offesa sui globuli del sangue non può mettersi in dubbio, essendo essa il fenomeno più sensibile dell'accesso tossico della chinina.

Il Murri però, pur confessando ignoto il meccanismo intimo del fenomeno, non crede che la presenza di emoglobina nel plasma del sangue o di frantumi di globuli costituisca tutta o la più gran parte della causa che genera questo speciale processo morboso. Egli suppone che la possibile lesione generatrice del fenomeno sia riposta invece in un'alterazione molecolare delle membrane vaso-epiteliali

del gomito Malpighiano del rene, e la *emoglobinuria* avvenire soltanto dopo che nelle cellule suddette sia intervenuto un mutamento che le renda capaci di fissare la emoglobina. Però dopo avere con modi diversi dimostrato l'assunto non sconviene essere l'offesa dei globuli rossi del resto il fenomeno più *sensibile* nella intossicazione chinica, ma che, oltre ad essa, altri perturbamenti non sarebbero da escludersi relativamente ad alcuni organi; ritenendo cioè l'interesse ugualmente distribuito, oltrechè nel rene, nel fegato e nella milza, anche nel midollo delle ossa.

Veramente non potendosi apoditticamente tutto questo dimostrare con opportune prove di fatto, mi astengo dal rimuovere io certamente con le ragioni addotte tutti i dubbi, e solo mi è opportuno ripetere il fatto della intossicazione chinica importantissimo non solo per il suo valore scientifico, ma anche per il contributo di fatti clinici gravissimi, sulla cui ragione intima non è agevole fino al momento presumere o stabilire l'ultima parola. Si è creato, è vero, in base a certe analogie interpretare l'intimo congegno di una siffatta intossicazione, ma il buio non è stato per nulla diradato.

L'ipotesi emessa dal prof. Tomaselli fin dalle sue prime osservazioni, è sempre la meglio sostenibile; esso ha sempre ammesso nel sangue e non nel rene o in altri visceri la prima impressione nociva della chinina in siffatti individui, sui quali la infezione malarica ha dovuto apportare una modificazione sui generis, giammai dimostrabile a priori, da rendere principalmente i globuli del sangue (primo ricettacolo della malaria) il vero *locus minoris resistentiae* per la genesi del fenomeno.

Un accidente di valore clinico indiscusso, e che ha apportato il contributo di complicità possibili, spesse volte constatate nel complesso dei fenomeni di siffatta intossicazione, si è stata in qualche caso la consecutiva *uremia*, la quale ha posto fine alla sindrome dei fenomeni per lo interesse grave dei reni, che, consecutivamente alla emissione dell'emoglobina, si è potuto notare dopo l'avvenuta intossicazione chinica. Per siffatto interesse, e per il rapido lavoro irritativo che svolgesi nel rene, gli epiteli *endo-tubulari* certamente ne vengono colpiti a preferenza, e, sia per un'abbondante e subitanea desquamazione, sia anche per lo accumularsi rapido di masse fibrinose e epiteliali, i canaliculi uriniferi arrivano ad ostruirsi, ed arre-

standosi quindi la evacuazione delle urine, ne è avvenuta non di rado una intossicazione uremica delle più terribili da far soccombere l'infermo in brevissimo tempo.

Omettendo qualche altro esempio, mi è opportuno ricordare il fatto successo non ha molto, nella stessa Clinica diretta dal professor Tomaselli, in una ragazza, morta per *uremia* dopo 3 giorni dall' accesso chinico: e poichè non è sempre agevole disporre di casi analoghi per la sezione, si è giovati del reperto necroscopico di essa, onde studiare meglio le alterazioni istologiche dei visceri. Per siffatto intendimento, è a dichiararlo, si son dovute constatare tali alterazioni del rene da chiarire meglio il meccanismo dall' avvenuta intossicazione uremica. I reni infatti si sono presentati anzitutto notevolmente ingranditi e quasi flaccidi, e l'epitelio dei tubuli uriniferi (previo indurimento dei pezzi e colorazione di essi in ematosilina) si è mostrato con rigonfiamento torbido e quasi tutto in uno stato di degenerazione grassa molto pronunziata. Siffatti tubuli poi in alcuni punti spogli affatto di epitelio ed in altri ripieni completamente di *zaffi* costituiti di puro coagulo sanguigno. In molti siti il lume dei *vasi intercanaliculari* si è mostrato più ristretto, e più rimpiccioliti anche i glomeroli stessi; fra questi ultimi poi e la capsula in molti altri si è notata la presenza di una sostanza omogenea ialina, che è stata quella che ha zaffatti anche in massima parte i tubuli renali.

Anche nel fegato lo studio anatomo-patologico ha mostrato, oltre un notevole aumento di volume ed una consistenza accresciuta del parenchima, una pronunziata degenerazione grassa con forte rigonfiamento torbido degli elementi; però in esso come in altri visceri le alterazioni rinvenute sono state riferibili piuttosto alla influenza stessa della infezione malarica sofferta.

Per siffatte ragioni e per la completa assenza di disturbi renali ed urinari prima dell' accesso tossico della chinina, è stato logico ritenere, come la intercorrente intossicazione uremica, che in simili casi ha chiuso la scena, sia stata generalmente da legarsi alle alterazioni anatomiche del rene, consecutive sempre alla lesione dei globuli rossi e al passaggio brusco dell' emoglobina per le vie urinarie già accennate. Siffatte lesioni del resto, appena cessato il parossismo della intossicazione, si son viste costantemente dileguare, essendo il solo passaggio dell' emoglobina quello che importa in secondo

tempo la congestione rapida del rene, e con essa il possibile pericolo dell' *uremia*. (\*)

Come per le altre forme la fisiopatologia di questo speciale avvelenamento dell' organismo si compendia per intero o in una produzione abnormale, con maggiore accumulo nel sangue, di elementi di riduzione, ovvero nella disturbata funzione per alterazione materiale degli organi eliminatori. Clinicamente la esperienza ha riconosciuto potervi concorrere varie cause, limitabili alcune ai soli reni, come nel caso della intossicazione chinica, altre, non certamente sempre comuni, a cause d'ordine infettivo, ed altre ancora ad alterazioni possibili di equilibrio funzionale simultaneo degli organi della digestione, dell' assimilazione e della eliminazione dei principii riduttivi.

Nell' uremia da intossicazione chinica, come del resto in tutti i casi analoghi, le manifestazioni sintomatiche sono state multiple e giammai limitate alla sfera del semplice apparecchio urinario; il gastro-enterico, il respiratorio ed il nervoso hannó contribuito anche alla intensità del gravissimo fenomeno. Però il sistema nervoso è stato sempre quello che ha riassunto in sè la esplicazione maggiore di tutti i fatti in vario modo e in grado quasi sempre diverso; infatti le convulsioni, le cefalgie o le vertigini in alcuni, le nausee, i vomiti, gli accessi asmatici, il coma in altri, pur dimostrando l'interesse dei singoli apparecchi, sono stati da riguardarsi sempre come dipendenti da un certo disquilibrio nervoso, devoluto alla stessa infezione uremica.

Le ricerche su questa intossicazione, oltrechè per la particolare influenza etiologica accennata, si sono anche aggirate sulla natura dell'elemento, che maggiormente abbia potuto influire a provocarne lo sviluppo; ma purtroppo, come in tutti i casi simili, si è dovuto ammettere il concorso nel sangue di principi diversi arrestatisi nel rene e non altrimenti eliminati. In esso infatti l'alterazione, già sempre secondaria, ha raggiunto tale grado d'intensità negli epiteli endotubulari ed in tutti i tessuti, che venuto meno il compenso funzionale della eliminazione di tutti i principii riduttivi, una inaspettata infezione uremica è stata quella che ha chiuso in alcuni casi la scena dell' avvenuto parossismo chinico.

---

(\*) V. pag. 127.

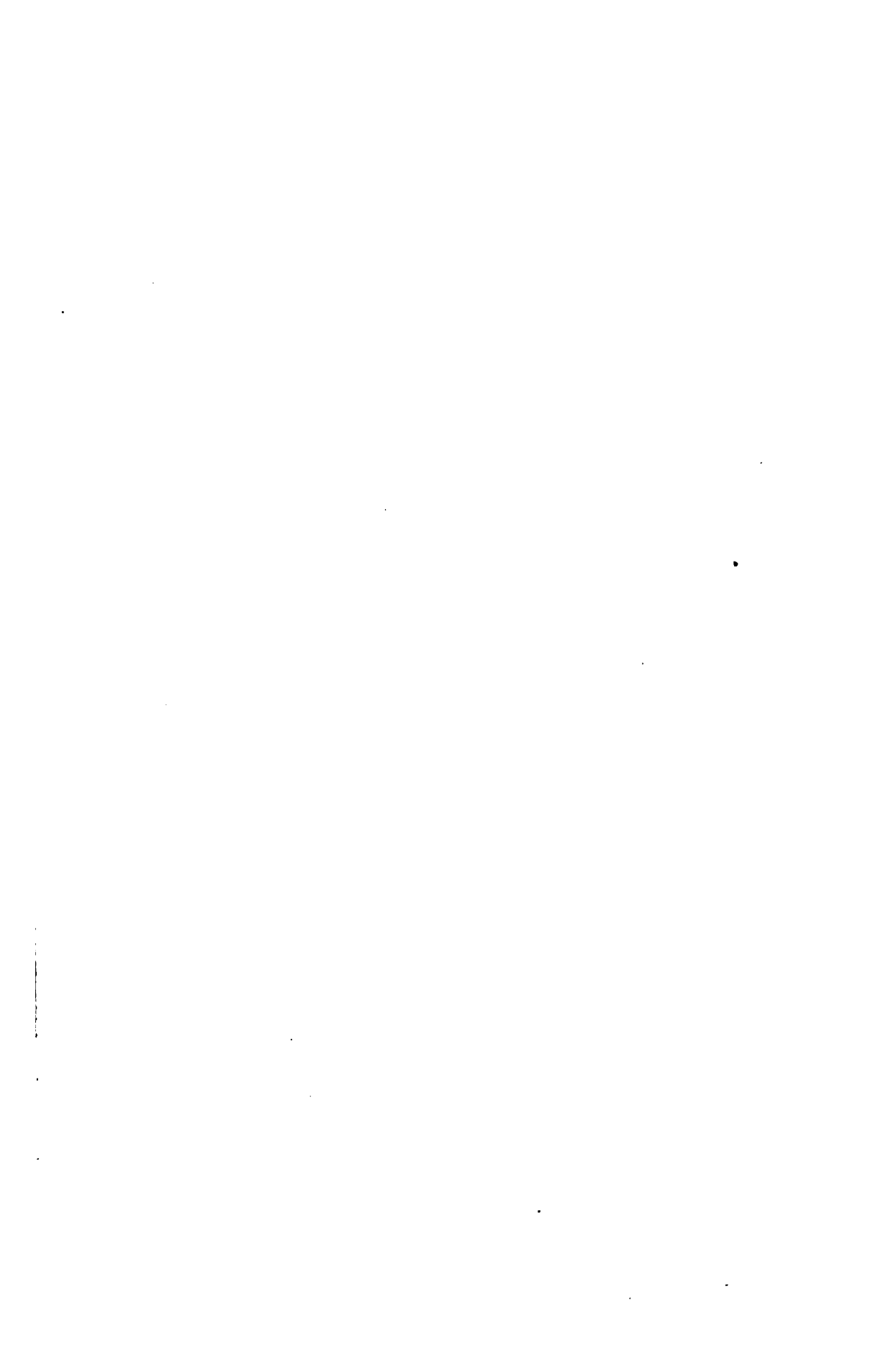




NOTE

E

RIVISTE BIBLIOGRAFICHE



# NOTE

## E RIVISTE BIBLIOGRAFICHE

---

(1) Un'azione nuova o almeno sin qui passata inavvertita e non poco temibile del solfato di chinina ci annunzia il Clinico di Catania . . . . . *Sperimentale* 1875 p. 114.

Le travail du Professeur Tomaselli est essentiellement clinique, et basé sur l'étude attentive de cas très-nombreux. . . . nous ne saurions trop encourager ceux qui s'occupent de ces questions à lire et à méditer ce travail — *Gazette Hebdomadaire* 1875 p. 46.

Il Prof. Tomaselli, Clinico di molta riputazione nella Città di Catania e nelle vicine Provincie, ha voluto richiamare l'attenzione dei Medici su di un *fatto morboso* legato all'azione della Chinina, non nuovo forse, ma poco curato, e pur serio abbastanza, perchè sia messo in discussione — *Osservatore Medico* vol. V. p. 551-1874.

E se d'altro lato fummo tra i primi, che pur accordando al Signor Monteverdi il merito della scoperta che i preparati di Chinina eccitano l'azione fisiologica delle fibre muscolari dell'utero, non potemmo non opporci all'idea della loro azione abortiva; ora ci mostriamo abbastanza lieti di poter rivolgere una parola d'encomio al nostro distinto Maestro Prof. Tomaselli per aver saputo richiamare l'attenzione dei Medici su quest'altra a dir vero troppo infausta azione della Chinina e dei preparati di Chinina. Dott. VITO ZAPPULLA — Dal giornale *Il Buon Seme.* 1874 pag. 49 e 51.

(2) Auszug aus dem Protokoll der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde. Sitzung der medicinischen Section am 23 Februar 1875. Bonn.

Professor BINZ legt vor eine Schrift von Prof. Tomaselli in Catania, betitelt: « La intossicazione chinica e l'infezione malarica. Memoria letta all'Accademia nella seduta del 15 Marzo 1874 » Dieselbe gibt acht Beobachtungen, woraus hervorgeht, dass in einzelnen Fällen von Sumpffieber das Chinin

selbstständig einen fieberähnlichen Anfall hervorruft. Der Autor beschreibt ihn folgendermassen: Mitten in voller Ruhe wird der Patient etwa 2 oder 3 Stunden nach Aufnahme der ersten Gaben Chinin von heftigem Zittern befallen. Die Temperatur der Haut ist niedrig, das Gesicht bleich, mit kaltem Schweiss bedeckt. In der Lendengegend ein Gefühl von Druck. Galliges Erbrechen. Nach 1 bis 3 Stunden Dauer dieser Erscheinungen steigt die Hauttemperatur rasch; blutiger Harn wird in reichlicher Menge entleert. Das Erbrechen hält an; serös-gallige Stuhlentleerungen treten auf; Athemnoth, Icterus des ganzen Körpers. Das Steigen der Innentemperatur ist rapide und geht von 39,5 bis 42° C. Es endet in raschem Abfall nach 24 bis 48 Stunden, oder auch allmählich innerhalb einer Woche. Der Anfall tritt meistens plötzlich ein, seltener geht eine Aufregung von der Dauer mehrerer Minuten oder höchstens einer Stunde voraus. — Das die Schilderung im Ganzen. Zu bemerken ist ausdrücklich, dass keine grosse Gaben nöthig sind, um jenen Zustand hervorzurufen; zuweilen reichen wenige Decigramm dazu aus. Nur bei solchen Personen zeigt er sich, die an schwerem Sumpffieber leiden; in andern Krankheitsfällen beobachtete Tomaselli ihn nie trotz hoher Chinindosen. Die heilende Thätigkeit des Chinin wird in jenen Fällen durch den beschriebenen Paroxysmus nicht gestört, vorausgesetzt natürlich, dass eine genügende Quantität überhaupt resorbiert worden war. In dem einen tödtlichen von jenen 8 beobachteten Fällen konnte die Section leider nicht gemacht werden. Tomaselli lässt die Natur der Intoxication desshalb unentschieden. Das Präparat soll stets rein gewesen sein. Wo die Anwendung des Alkaloides sich so unstatthaft erwies, leisteten Arsenick oder Eucalyptus mehrmals gute Dienste. Einreibungen von Chininsalbe blieben ohne jeden Erfolg, wie das übrigens (nach den Versuchen von G. Primavera, il Morgagni 1869 pag. 93) nicht anders erwartet werden konnte.

Diese eigenthümliche auf dem Boden schwerer Malariaerkrankung auftauchende Chininvergiftung ist, wie es scheint, bisher nicht beschrieben worden. Es wird sich aus weitem Beobachtungen ergeben müssen, unter welchen Umständen sie constant ist, denn die Annahme einer sogenannten Idiosynkrasie einzelner Personen gegen das Heilmittel kann nicht genügen. Tomaselli sucht in den Theorien der Chininwirkung nach einer Erklärung. Auch er denkt in erster Reihe an die von keinem Experiment gestützte Hypothese einer speciellen Action des Chinin auf den Sympathicus. Der Inhalt der neuern Arbeiten über die pharmakodynamischen Eigenschaften des Chinin wird ausschliesslich nach französischen Referaten citirt und erscheint in Folge dessen in Tomaselli's sonst sehr verdienstlicher Schrift, von welcher eine Fortsetzung erwünscht wäre, nicht immer zutreffend.

(3) Il Dottore CORRADO CASSONE nel fascicolo V e VI dell'*Osservatore Medico* di Palermo (Giornale Siciliano) del 1876 a pag. 224 pubblica due casi d'*intossicazione Chinica* descritti con precisione e metodo che a forma di lettera indirizza a me ove dice « non avrei saputo rendermi ragione se non avessi letto le sue osservazioni. »

Il Dott. CORRADO RESTUCCIA da Avola pubblica nel suddetto rinomato giornale

altri quattro casi di *intossicazione chinica* che indirizza ancora a me, descritti con molta accuratezza e corredati da opportune riflessioni cliniche — V. VII. Fasc. II. Marzo ed Aprile 1877.

(4) Sino a pochi anni addietro la natura di questo elemento tossico era chiusa nelle latebre del mistero. Da che si concepì l'idea di essere costituito da micro-organismi provenienti dalla decomposizione di sostanze organiche, s'iniziarono con perseveranza queste ricerche prima dal Salisburg e poi da Selmi, Balestra, Klebs e Tommasi Crudeli; ma i risultati non corrisposero agli esperimenti. Oggi però dopo le ricerche del Laveran, Marchiafava, Celli, Golgi e tanti altri competenti osservatori, siamo al caso di possedere conclusioni concrete e positive.

(5) Non è da credere che il caldo e l'umido possano esercitare tale influenza su quei terreni, da fare anche sospettare possibile una decomposizione putrida di sostanze organiche, mentre non sono ammissibili per quelle località, l'aggravamento latente delle condizioni, che favoriscano la produzione del germe malarico, la formazione temporanea di località maremmane e qualche mutamento nel livello delle acque sotterranee; e ciò, sia per la natura ed il livello del suolo, sia per la distanza dai luoghi di malaria. La più probabile fra le diverse congetture sembra quella del Prof. Jaccoud, il quale attribuisce ad una influenza anemologica il trasporto e la diffusione del germe malarico (*Pathologie interna*).

(6) Il Dottore G. CANNIZZARO da Vizzini, in una nota di alcuni casi osservati dallo stesso, che ebbe la gentilezza di comunicarmi, dietro mia richiesta, nota due decessi consecutivamente a forte ematuria e con tutto il quadro dei sintomi sud-descritti in seguito alla somministrazione del solfato di Chinina. Ritenendo quei sintomi come espressione perniciosa e giudicando insufficiente la prima dose della chinina se ne continua l'uso in relative dosi. Compresi questi due casi il Dottor Cannizzaro, dal 1854 conta la perdita di sette infermi malarici per intossicazione da chinina.

Il Dottor ALFIO FALCIA da Lentini riferivami di averne perduti tre nelle medesime condizioni.

Dopo la prima pubblicazione del mio lavoro altri medici dando uno sguardo retrospettivo mi hanno riferito altre perdite in persona di infermi affetti da febbri intermittenti semplici, le quali hanno assunto la forma ittero-ematurica dopo le prime dosi di Chinino.

(7) *La Patologia e terapia speciale Medica* del Prof. N. DE DOMINICIS — Napoli 1887.

*Compendio di Patologia speciale Medica* ad uso degli studenti e dei Medici pratici, dei Proff. DE LUCA e G. RACCHI — Napoli 1884.

*Trattato di Patologia speciale Medica* dei Proff. LAVERAN e TESSIER.

*Trattato di Patologia e terapia Medica* diretto dai Proff. CANTANI e MARAGLIANO.

*Lezioni di farmacologia Sperimentale* ec. del Dott. CARLO BINZ — Versione Italiana Nicola Jovane Napoli 1888.

(8) Un fatto interessante a notarsi come potrà rilevarsi a pag. 46, 116 si è che la febbre ittero-ematurica dei paesi caldi descritta dai medici francesi svolgesi dopo le febbri malariche croniche. Lo stesso avviene per la febbre ittero-ematurica da Chinina.

(9) *Sulla intossicazione chinica e la infezione malarica* — lavoro del Cav. Prof. SALVATORE TOMASELLI — parole del Comm. Prof. ANDREA ARADAS Presidente dell'Accademia Gioenia di Catania — Estratto dal *Giornale Internazionale di Medicina* — Napoli, gennaio 1878.

Sebbene non sia uso emetter giudizi sulle opere altrui, onde principalmente evitare le vane ed oziose discussioni, e ancor più, le dispiacevoli polemiche, dalle quali ho sempre mai abborrito: tuttavia, sono oggi spinto a piegare dal mio principio, e a scrivere alcune parole sull'eccellente lavoro del chiariss. Cav. Professore Salvatore Tomaselli *sulla intossicazione chinica e l'infezione malarica*, per l'importanza e la novità di un tal lavoro, per l'interesse scientifico che esso eccita, e perchè ancora, a creder mio, non si è data la giusta misura di un tal scientifico interesse, o almeno non è stata sufficientemente dimostrata.

Al fatto patologico scoperto ed illustrato dal Tomaselli si è dato l'epiteto di fatto inosservato. Io non credo che sia bene adatto un tale epiteto. Il fatto, di cui è questione, è stato osservato da molti medici: ed io stesso più volte in mezzo secolo di clinica medica mi sono in esso imbattuto, ed è stato nel suo corso, in qualche modo però, e superficialmente, nell'espressione sua fenomenale e nei suoi risultati studiato. Ma esso è stato sconosciuto in quanto alla sua provenienza, alla sua genesi, alla sua vera natura, e tutt'al più è stato considerato qual complicanza o sopravvenienza morbosa, ovvero dipendente in parte dalla eccessiva dose della chinina. Il fatto disvelato e posto in chiara luce dal Tomaselli, piuttosto che inosservato, si può dire a buon dritto incompreso; questo è l'epiteto che gli compete. E infatti: chi avrebbe potuto immaginare che, un rimedio cosiffattamente efficace, prezioso, il migliore e forse, l'unico specifico che la scienza salutare possiede (seppure specifici esistano) potesse diventare un veleno e un potente veleno? Se questo sospetto fosse surto in mente, chi non l'avrebbe bandito come una supposizione mal fondata, se non come vera chimera? Per trovar colleganza tra l'azione dell'antifebbrifugo chinico e i sintomi dell'intossicazione, di che è parola, non bastava certamente l'argomento *post hoc, ergo propter hoc*, argomento per lo più instabile, mal fermo e poco ragionevole. Ci era d'uopo d'un certo numero di casi ben associati, di un spirito di osservazione penetrante e perseverante, di un'idea ferma e fissa, e tale da non dovere abbandonare, sollecitamente, ma seguirla in tutte le ricerche e mirarla con occhio fisso e non vacillante; ci volevano delle alte viste e acume d'ingegno, doti che non son comuni, perchè non tutte si trovano sempre collegate insieme; conciosiachè, soventi volte accade che, chi ha forza e penetrazione di mente manchi di perseveranza e di fermezza; o al converso, a cui difetti per troppa teoria, di spirito di osservazione, o che questo non si accoppi a profonda istruzione. Ora le doti summentovate tutte riunite si trovano nella persona del chia-

riss. Tomaselli: ed oltre a che ciò sia da molti conosciuto, io non sarei mai capace di accordare a chicchessia una lode che non meriti, e credo che, la mia lunga esperienza mi dia il dritto di poter sostenere quanto per intimo convincimento ho voluto dire, e dirò, ad onore del mio dotto confratello.

E continuando su questo piede il nostro ragionamento, e volendo, pria che sarà necessario far rilevare talune particolarità, e i pregi, e i punti più culminanti dell'interessante lavoro, tenerci per ora sui generali per far meglio rilucere l'importanza del soggetto: è da riflettere che la scoperta del Tomaselli aggiunge al catalogo dei morbi che affliggono l'umanità un'altra quasi individualità patologica; e ciò, è giusto dirlo, renderebbe quella scoperta ben dolorosa, se l'egregio professore si fosse limitato alla descrizione del processo morboso, ed a mostrarne l'origine, senza formarne, ciò che più monta, esatta diagnosi, prevenire i funesti effetti della intossicazione, e in parte almeno ripararvi. Ora questo ha tentato di fare il Tomaselli, e a me sembra esservi felicemente riuscito. Scoprire una nuova forma e un nuovo processo patologico, e se non altro, porre in chiaro ciò, perciocchè un fatto se non è nuovo in se stesso, lo è per chi il primo lo riconosca e il faccia universalmente riconoscere, e lo dilucedi e lo spieghi per la prima volta; scoprire, ripetiamo, un nuovo fatto morboso, ben diagnosticarlo, onde non errare in quanto alla sua natura, e trovare i mezzi coi quali, come sopra si è detto prevenirlo, o almeno difendere l'organismo dalle gravi conseguenze che ne derivano, è ciò che forma la vera gloria dell'attento ed abile osservatore.

Che se a taluno non è sfuggito di vedere alcun caso di forte irritazione delle vie urinarie, e anco l'ematuria ed altri fenomeni morbosi poscia alla somministrazione in eccesso e in breve tempo fatto della chinina: però questi fatti non possono dare la vera significazione dell'intossicazione chinica, perchè, oltre all'essere stati considerati come semplici effetti dell'esagerata azione chinica, non si è dato occhio ad una condizione del più alto rilievo, quella cioè, che l'ematuria e gli altri fenomeni non meno interessanti quali il tremore, l'itterizia ec., che costituiscono una vera intossicazione, non sono in ragion diretta della quantità di chinina introdotta nell'organismo. Per lo che, a me sembra, come meglio proverassi nel seguito del nostro ragionamento, che tra i vari principii fissati dal Tomaselli, come conclusioni delle sue dotte ricerche, uno dei più imponenti, e che secondo me stabilisce la vera differenza tra i fenomeni che procedano dall'azione spesso irritativa della chinina e la intossicazione chinica, senza dir per ora della infezione malarica, è quello formulato nel modo di appresso—*L'intossicazione chinica non è esclusivamente dovuta alla quantità del farmaco* (pag. 30).

Ciò posto, entriamo ora più particolarmente in materia, esponendo, per quanto è possibile, in modo breve e conciso, le idee più eminenti e più pregevoli che in ricca copia contengono nel prelodato lavoro.

In una breve ma dotta introduzione l'autore esprime taluni concetti generali sulla medicina sperimentale e la clinica; e quando dice che, l'una non è l'altra, a ben ragione lo dice; poichè, son le sue parole, *la medicina sperimentale ha una barriera che ne circoscrive i limiti; ma la clinica è un immenso oceano che, presenta ad*



*ogni passo una novità, e non si arriva mai alla conoscenza perfetta della sua illimitata estensione* (pag. 8). Così, richiama l'attenzione sulle varie condizioni di funzionalità, di vita e di organizzazione per le quali eminentemente diversificano gli animali e l'uomo, gli animali fra loro, e l'uomo dall'uomo stesso.

E come conseguenza di questo gran fatto ed inconfutabile chi può negare a fronte del metodo sperimentale nella ricerca dell'azione che le sostanze tossiche spiegano sullo organismo fisiologico, la inferiorità delle vivisezioni fatte allo scopo di scrutare le proprietà funzionali dei tessuti organico-animali? L'individualismo e tutte le condizioni che le costituiscono, oltremodo variabili e in gran parte incomprendibili formano lo scoglio contro cui, per lo più, vanno ad infrangersi tutti gli sforzi dei cultori della scienza salutare, e tutti i metodi che si sono inventati per raggiungere il grande scopo di fissare le leggi fondamentali della individualità, e tutte le loro modificazioni e quelle che possono imprimere all'azione dei farmaci che, per questa stessa ragione è ad oltranza incostante e variabile. Un metodo di ricerca, per quanto possa sembrare buono e valevole, e che pur lo sia, non è giusto che si porti all'eccesso, e cadrà inevitabilmente in gravi errori colui che, non contentandosi del provvisorio che abbiamo, volesse tutto positivo in medicina.

Nel primo capitolo del suo lavoro l'autore si occupa del veleno malarico. Dà un occhio alle condizioni geografico-mediche della Sicilia, e fissa i periodi in cui con più forza esplica quel tossico la sua deleteria azione. Indi, della natura di esso parlando, ricorda l'opinione del Salisbury generalmente accetta, la quale ammette che, l'elemento malarico venga costituito da microrganismi provenienti dalla decomposizione di sostanze organiche: e, senza entrare nella disamina di quella opinione, si limita, e in ciò si appone al vero, a fare osservare che, la potenza intossicante dell'elemento malarico non può esser rappresentata almeno esclusivamente da quella determinata forma che descrissero il Balestra e il Selmi, appoggiandosi principalmente sulle belle ed interessanti ricerche ed esperienze dell'illustre prof. Orazio Silvestri. Poscia, facendo rilevare talune contraddizioni nei risultati delle ricerche che da varii sono state intentate sull'argomento, posa un quesito, di cui l'importanza di leggieri si scorge.

*Rappresentano, egli dice, essi (i microfiti) nella loro essenza il veleno malarico, o sono gli agenti per mezzo dei quali l'elemento deleterico emigra?* (pag. 12). Per rispondere a un tal quesito, come ben si appone l'autore, sarebbe necessario che, le ricerche vengano istituite in regioni diverse, in quelle, cioè, che dan genesi alle piresie intermittenti, e nelle altre che in opposta condizione si trovano. Talchè, se si giungesse a scovrire il microfito malarico in queste ultime, e se ne rilevasse il difetto nelle prime, oppur la sua esistenza venisse a constatarsi in condizioni etologiche, di opposta natura, ciò, come dice l'autore: *farebbe a dirittura crollare la credenza della pretesa specificità del microfito malarico* (pag. 12). Una cosa però è certa, cioè che, finora e in onta alle più scrupolose ed attive investigazioni la natura del tossico malarico, del pari che di molti altri elementi miasmatici, è tuttora avvolta nel dubbio, anzi nell'oscurità.

L'autore non tralascia occuparsi della endemia delle febbri intermittenti nel-

l'isola nostra che, profondamente modifica la costituzione medica delle nostre regioni, e la quale, non raramente, e di un modo, aggiungo, ben misterioso assume il carattere epidemico, e mostrandosi in tutte le forme dalle più lievi alle più gravi, invade ed infesta le regioni più elevate e salubri, a suolo asciutto, anzi arido, come le etnee, e perdurandovi per una intiera stagione, riproducendosi anche talvolta nella successiva, come ognun di noi è stato al caso di constatare. E dichiarando contrarie al buon senso ed alla clinica esperienza la possibile trasmissione del veleno malarico dall'individuo infermo al sano e la comunicazione di germi malarici al terreno; e riguardando il contagio delle febbri malariche come un trovato dell'immaginazione, per non dire un errore della dottrina parassitaria, dottrina che, secondo noi, va all'esagerazione, e che nella maggior parte dei casi non si sa se la produzione dei parassiti sia causa o effetto; e rinunziando alla influenza del caldo e dell'umido e ad altre sorgenti dalle condizioni di località; crede che, fra le diverse congetture la più probabile sia quella del Jaccoud, che, fa dipendere da influenza anemologica il trasporto e la diffusione del miasma malarico.

Ora, lasciando da banda queste considerazioni generali abbenchè di non lieve importanza, e colle quali l'autore mostrasi dotato di senso squisito ed aggiustato, e discosto e libero dalla influenza perniciosa del sistema, fermiamoci di proposito sul fatto patologico da lui posto in luce, esponendo precipuamente le pregevoli conclusioni che egli trae dalle proprie non che dalle altrui osservazioni spettanti al fatto cennato, il quale, come si disse, lungamente incompreso, fu disvelato, schiarito e fissato dall'autore in una sua memoria letta all'Accademia Gioenia di scienze naturali di Catania nella ordinaria pubblica tornata del dì 15 del mese marzo del 1874. Il carattere di novità che il fatto clinico presentava; il modo preciso ed inconfutabile con cui veniva fissato come individualità patologica; la sua sorgente riposta nella modificazione delle condizioni organiche per l'azione del tossico malarico, tossico malarico che alla sua volta rende tossico uno dei più potenti farmaci; le ragioni per le quali viene esclusa come causa dell'intossicazione clinica l'eccesso di quantità del chinino, e non pure, l'adulterazione della sua qualità; e molte altre osservazioni e riflessioni fatte ed emesse con sano criterio, fuor d'ogni idea preconcetta e d'ogni preoccupazione dello spirito, e senza appassionarsi, come suole ordinariamente accadere alle proprie scoperte; questi ed altri titoli rendon ragione della piena approvazione e dell'apprezzamento che il lavoro in esame si ebbe dalla mentovata inclita Società, nel cui seno i primari medici della città vi stanno. Non ha guari poi, il Tomaselli alle osservazioni riportate nel primo lavoro altre ne aggiunse in un secondo, presentato alla stessa Società e letto nella ordinaria seduta del dì 27 Settembre 1876, intitolando « Memoria seconda » sebbene dir tal del tutto non puossi, avendo riguardo, come si è detto alle aggiunzioni fatte al primo, e ciò che più monta, nella parte che riguarda la diagnosi dell'entità patologica da lui messa in chiaro. E non solo il lavoro di cui si tratta ispirò interesse ai Gioenii, ma a molti ancora dei cultori benemeriti della scienza salutare: ciò che vien dimostrato dalle varie lodevoli menzioni che ne sono state fatte e dai giudizi favorevoli che se ne son dati.

E dopo tutto, non possiamo non riguardare come interessante la descrizione fenomenica sommaria che, egli dà della intossicazione chinica e che in seguito estesamente espone ed analizza. Così ci piace riportarla per intero.

« L' infermo, sono le sue parole, nel bel mezzo della sua tranquillità, viene « assalito istantaneamente da forte tremore convulsivo con abbassamento della « temperatura; il suo viso diviene pallido ed esprime ad un tempo la sofferenza e « lo spavento; gli succede immediatamente sudore freddo; avverte peso doloroso « ai lombi e talvolta anche un forte dolore ed un senso di calore interno; ha vo- « miti di bile abbondanti e ripetuti. Dopo la durata di una a tre ore di questo pri- « mo stadio la temperatura esterna si aumenta rapidamente, le urine si fanno *san-* « *guinolenti* ed abbondanti, il vomito persiste e si ripete a vari intervalli; si mani- « festano contemporaneamente, ma non in tutti i casi, evacuazioni liquide siero-bi- « liose, dispnea, itterizia per tutto il corpo. La febbre fa il corso di un parossismo « più o meno lungo. In generale questi fenomeni, avvengono in un modo istanta- « neo, talchè la invasione può qualificarsi *fulminea*. È raro il caso quando que- « sto stato è preceduto da una agitazione prolungata a pochi minuti o al più ad « una mezz' ora. Tal' è nel suo insieme la forma clinica comune di questo singo- « lare avvelenamento, ed ecco quanto di particolare, presenta ciascun fenomeno « studiato isolatamente (pag. 19). »

Senza seguire l' autore in tale ricerca, possiam dire che, il modo istantaneo con cui l' accesso esordisce, il suo corso parossistico: l'insieme dei sintomi gravi che lo caratterizzano, e che appartengono ad organi ed apparati diversi, e senza che queste varie località organiche appresentino lesioni rilevabili di struttura, ed altro danno chiaramente a divedere, come meglio in progresso vedremo, e come bene avvisa l'autore, non un processo irritativo, flogistico semplice, o come si dice *franco* e localizzato, ma uno stato morboso generale, che disturba e travolge le primarie funzioni dell'organismo, e abbatte o tende ad esaurire le forze della vita, si celeremente da uguagliare l' azione del più potente veleno: un grave cioè, e profondo disturbo della innervazione, e un' alterazione non meno grave e profonda del sangue: in una parola, una vera intossicazione.

Ma proseguiamo la nostra esposizione.

Egli ha primamente constatato e pienamente dimostrato, quanto e come siano i fenomeni della intossicazione chinica differenti da quelli della febbre malarica la più grave e perniciosa che fosse; e ciò, secondo me, è stato un forte motivo a sconoscere un fatto patologico che da tutt' altro si è fatto derivare, invecechè dall' azione del chinino, trasformato in tossico per le modificazioni apportate all'organismo da altro veleno; per cui a ragione egli riguarda il fatto morboso, che ci occupa come *fatto morboso speciale che costituisce la forma prototipa della intossicazione chinica* (pag. 24).

Si disse che, uno dei fatti più importanti statuiti dal Tomaselli, e che doveano condurlo ad ammettere in date condizioni dell' organismo la trasformazione del rimedio chinico in vero veleno, si è quello che *l' intossicazione chinica non è esclusivamente dovuta alla quantità del farmaco*.

Si è veduto accadere talvolta la intossicazione di cui è parola, in seguito alla somministrazione di minime dosi di chinina; non che il caso contrario, cioè, di non essere avvenuto il fatto predetto dietro eccessive dosi di quella sostanza; e ciò mostra evidentemente che tra la quantità di questa sostanza e la intossicazione non esistono rapporti di causalità e di effetto, e l'azione pirogena potente di detto farmaco non è relativa alla sua quantità e al grado di saturazione che ne risulta, ma essa svolgesi sempre sotto l'influenza delle modificazioni arrecate all'organismo dalla infezione malarica, che dà cagione alla intolleranza della chinina, intolleranza che a tal grado perviene da perturbare profondamente le funzionalità dell'organismo, e per così dire a dissolverlo.

Ciò che riesce anco di grande interesse per la clinica e ben dimostrato dall'autore si è che, *i fenomeni tossici, com'egli si esprime, sono per la loro intensità, durata e termine subordinati esclusivamente alla chinina; talchè lo sviluppo del parossismo febbrile sta in continuo nesso genetico colla causa chinica.* Tutto ciò però è sotto l'influenza di peculiari condizioni. Ma quali sono queste condizioni? Certamente quella che come primaria debba ammettersi è l'infezione malarica. Infatti l'autore non si è imbattuto in casi d'intossicazione chinica in soggetti che non han sofferto, o sembra non aver sofferto l'infezione malarica. Ma perchè la chinina non cagiona i medesimi effetti tossici in tutti gl'individui che trovansi sotto l'impero del veleno malarico? È dunque da ammettersi altra condizione morbosa, oltre della infezione malarica, che tramuti in veleno il farmaco chinico? Certamente che sì: e lo stesso autore dice che, *la principale fra tutte è una particolare suscettibilità individuale congenita e talvolta ereditaria, la quale sviluppasi, o immediatamente alla prima somministrazione della chinina, tostochè occorre l'opportunità, o dopo averne usato più o meno lungamente per reiterate febbri malariche* (pag. 31). La natura di questa particolare suscettibilità individuale, noi non possiamo nascondere, è oscurissima, come tante altre di queste originarie modificazioni che, vengono, a dir così, improntate sull'organismo nascente, e probabilmente nella sua primitiva plasmazione. Quanti casi non ci fornisce la clinica d'insofferenza decisa, che mostrano alcuni individui nell'azione di taluni farmaci, che generalmente innocui e utili riescono? Ho veduto persone giungere a pressantissimo pericolo di vita dopo la somministrazione dell'olio di Ricini ben preparato e recente. Tornando all'argomento, e tenendo conto dell'azione della chinina sul sistema nervoso della vita organica, e sulla quale vari recenti ed abili autori han rivolto la loro attenzione e le loro ricerche, potrebbe ammettersi che, quella suscettibilità risieghi nel sistema nervoso medesimo, e lo renda più facilmente impressionabile all'azione della chinina, quella suscettibilità, essendo, dirò così molto afforzata, o modificata dal principio malarico. Queste idee che si affacciano naturalmente al pensiero di chi legge e attentamente esamina le osservazioni del nostro autore son quelle stesse che egli emise e che svolse ampiamente nell'ultima parte del suo lavoro che versa sulla diagnosi della intossicazione chinica.

Vari altri argomenti discute da accorto clinico il Tomaselli, e altri principii stabilisce, ai quali sarebbe nostro desiderio dare ampio svolgimento, se non fossimo

costretti a non portare alle lunghe i nostri ragionari, per altro non brevi: epperò ci contenteremo di volo accennarli.

Egli ha constatato e provato incontrastabilmente che, tutti i preparati di chinina possono causare i fenomeni e i risultati dell'intossicamento. Nè il fatto può spiegarsi, ammettendo l'adulterazione di questi preparati, i quali danno inoltre i medesimi risultati, quand'anche più o meno rilevanti, per qualsiasi via vengano introdotti nell'organismo.

Ciò che più ci ha fatto impressione, e che è stato messo fuor di dubbio dall'autore, si è il fatto che, la chinina mentre spiega in casi particolari un'azione tossica, non perde frattanto la sua virtù terapeutica contro il veleno malarico. Dunque, noi diciamo: il veleno malarico non neutralizza, ci si permetta questa espressione, il potere della chinina, ed al converso; ma la cambiata salutare azione di questo farmaco si deve alle modificazioni arrecate dal tossico malarico all'organismo, piuttosto che a un cambiamento in natura della chinina da questo tossico direttamente prodotto.

Tralasciando altre considerazioni di non poco rilievo, possiamo aggiungere in conferma di quanto in principio da noi si disse, che cosa del più alto interesse per l'umanità si è quello di trovare nei casi d'impossibile somministrazione della chinina dei succedanei alla sua antipiretica azione, e cercar di combattere l'intossicazione a cui questa sostanza dà luogo. Or da quello che raccogliesi dalle varie osservazioni riferite dall'autore possiamo inferirne che, oltre alla sospensione della somministrazione della chinina e di altri preparati chinici, lo ch'è s'intende; egli ha tratto vantaggio dall'uso della salicina, dell'Eucaliptus, del liquore arsenicale di Fowler come succedanei ai preparati chinici, in diversi periodi somministrati e di altri rimedi atti a far argine alla dissoluzione dell'organismo, come le pozioni cordiali, la medicazione corroborante, le limonee tannate, la neve per lo interno e i clisteri laudanati nei casi di diarrea, le bagnature fredde ec: l'oppio è riuscito in alcuni casi di giovamento; ma, come afferma l'autore, non si può statuire *come legge generale un antagonismo fra l'oppio e la chinina.*

Egli però desidera, ed è questo un desiderio comune che la medicina si abbia un succedaneo alla chinina.

Or se ogni concetto fisio-patologico ed ogni proposizione clinica che, racchiudonsi nel lavoro del Tomaselli, e a cui abbiám di volo accennato sono fuor d'ogni contrasto e degni di lodevole approvazione, è poi ammirevole ciò che mette avanti intorno alla diagnosi dell'intossicazione chinica.

Consequentemente alla storia maestrevolmente esposta dei casi clinici da lui osservati con apposite riflessioni, e tali da dar luogo alla statuizione di principii incontravvertibili, l'autore scende in ultimo all'esame di ciascuno dei principali fenomeni che, rivelano la intossicazione chinica e di quelli che mai mancano per iscrutarne la sede e la origine, ed assegnare ad essi perciò stesso il giusto valor semio-logico onde stabilire la differenza che passa tra questi e quelli che sogliono accompagnare la febbre malarica comitata, la quale è stata confusa colla intossicazione chinica, prima che ciò fosse stato pienamente compreso dal Tomaselli.

I fenomeni culminanti della intossicazione chinica sono l'ematuria e l'itterizia ed è su questi che l'autore a preferenza si ferma. Dopo tutto, egli dimostra l'esistenza del sangue nelle urine con esperimenti diretti: e dopo addotte molte e valide ragioni e richiamati vari fatti, conchiude che l'ematuria non può esser l'effetto della semplice irritazione dei reni, e che i casi di questa vera emorragia che possono qualche volta conseguire all'azione irritante della chinina sull'apparecchio urinario, non hanno alcuna analogia con quelli che costituiscono la vera significazione dell'intossicazione chinica.

La itterizia, come si è detto uno dei fenomeni più importanti dell'avvelenamento chinico sotto l'aspetto patogenetico e clinico, se manca nei casi lievi, si mostra costantemente nei gravi, e misura il grado massimo dell'intossicazione chinica. Essa potrebbe forse venir da qualcuno riguardata come ematogena invece che come epatogena. L'autore inclina alla seconda opinione, e ritiene che essa debba attribuirsi a *congestione vaso-motoria del fegato* che agendo sull'attività delle cellule di quest'organo determini una policolia, la quale alla sua volta dia luogo alla itterizia per il passaggio nei vasi sanguigni e linfatici della parte esuberante dell'umor biliare. Però egli non esclude nella produzione della itterizia l'azione dissolvente della chinina: e noi crediamo che, questa azione non sia men potente dell'altra, dovendosi la detta sostanza ritenere come tossica o meglio tal divenuta per l'influenza delle condizioni anormali innanzi mentovate, e pari a quella del veleno della vipera, della setticemia ecc. Per altro l'ematuria, coincidendo colla itterizia questo fatto, più di colleganza che di coincidenza, potrebbe militare in favore della distruzione dei globuli sanguigni, con riguardar questa come sorgente dei due fenomeni. Bisogna però dire coll'autore che, la ipotesi che la chinina nei casi in esame, esercitando un'azione paralizzante sui centri vaso-motori, e dando luogo all'anemia possa spiegare l'origine degli altri fenomeni, principalmente la febbre, deve riguardarsi come non discosta dal vero e quasi pienamente soddisfacente.

L'autore non ha intralasciato di esaminare lo stato organico e funzionale del fegato, dei reni e della vescica: e dalla sua disamina risulta normale la struttura anatomica dei reni, non soffrendo questi organi alcun *processo morboso persistente ed apprezzabile all'esame clinico, tanto meno all'esame chimico* (pag. 93). Ciò viene confermato dal fatto che, nel maggior numero degli individui attaccati dall'intossicazione chinica oltre di avere costoro sin'ora goduto perfetta salute, non mai presentarono sotto il governo medico del Tomaselli alcuno dei fenomeni subiettivi o obbiettivi che rivelano malattie dei reni.

Dopo tutto ciò, il diligentissimo autore posa il quesito di appresso di cui l'importanza non è da revocarsi in dubbio.

Con qual'altra malattia l'intossicazione chinica potrebbe possibilmente confondersi?

A primo colpo sembrerebbe non molto facile il distinguere la febbre perniciosa malarica, ittero-ematurica con ispecialità dall'intossicazione chinica. Ma le osservazioni riferite dall'autore e gli studii che egli sovr'esse ha fatto danno a dividere che, *i fenomeni morbosi dipendenti dall'azione tossica della chinina sono per la loro*

*intensità, durata e termine subordinati esclusivamente all'azione della stessa* (pag. 95).

Nè può altrimenti guardarsi la questione a fronte della patogenesi. Come si potrebbe infatti spiegare lo sviluppo del parosismo febbrile d'intossicazione in continuo nesso genetico con la causa chinica e la sua durata finchè continua l'azione di detta causa? Come comprendere, ove non si abbracci l'opinione dell'autore, il non essersi osservati i fenomeni della perniciosa malarica prima di avvenire l'intossicazione chinica, nè dopo? Non si è veduta la continuazione della febbre intermittente semplice nella sua primordiale semplicità, come dice l'autore, e priva di quella esplicazione fenomenale di avvelenamento che tien dietro all'azione della chinina? E nelle osservazioni rapportate dall'autore le febbri intermittenti han forse una sola volta rappresentato la forma ematurica o ittero-ematurica? Non si è veduto a prodursi l'intossicazione chinica dopo la somministrazione della sparutissima dose di cinque centig. di chinina?

Dopo tutte queste ragioni ed altre che, per amor di brevità tralasciamo, chi non può convenire coll'autore che, la febbre malarica comitata non sia da confondersi colla intossicazione chinica ove ciò non sia in parità di circostanze sebbene in tal caso, la patogenesi potrebbe rischiarare i dubbi? Lo scambio però, come precedentemente si è accennato, dell'avvelenamento chinico colla febbre malarica comitata è stato motivo che, *gli effetti della chinina si sono confusi con quelli della febbre miasmatica, che si voleva combattere, e sono così trascorsi inavvertiti ed indistinti* (pag. 97).

Nelle conclusioni patologico-cliniche finali l'autore dichiara che, una lunga esperienza ha constatato, la chinina non essere per se stessa un veleno; essa però può divenirlo in date circostanze. Epperò, la ricerca che ha ad un tempo maggiore importanza e maggiore difficoltà di buon esito, si è quella di conoscere sotto quali condizioni determinasi l'azione tossica del predetto farmaco. E qui, richiamando quanto ha precedentemente detto sull'assunto cioè che, la quantità della chinina, nè la qualità di essa, nè la natura del suolo, nè altre influenze climatiche possono render ragione del fatto, si ferma su quanto aveva emesso sulla condizione speciale d'individualità che, a dir così, posta in giuoco dal veleno malarico ponesi *in antitesi coll'azione fisiologica della chinina* (pag. 98). Questa individualità, sono sue parole che, crediamo utile trascrivere, « questa individualità è rappresentata da con-  
« dizioni fisiologiche particolari le quali in certi soggetti, oppongono minore resi-  
« stenza all'azione di questi farmaci. L'esperienza sola fa constatare, in generale  
« queste anomalie organico-vitali che la ragione isolata dalla detta esperienza non  
« potrà affatto a priori giustificare. Queste condizioni che, si allontanano dall'or-  
« dine naturale fisiologico, non sono sempre congenite, talvolta lo sono, ma spesso  
« si suscitano in seguito ad uno stato patologico che travaglia l'organismo più o  
« meno lungamente, ed allora i poteri della vita, morbosamente influenzati, deviano  
« dalla norma fisiologica (pag. 99). » E di questo modo spiega perchè in taluni individui l'avvelenamento colla chinina accade dopo la prima somministrazione e in altri dopo il consumo più o meno grande di questa sostanza.

L'infezione malarica, lo ripetiamo, modifica la suddetta individualità, probabil-

mente per l'alterazione che ha prodotto nella costituzione degli organi e del sangue e per i mutamenti che ha indotto nell'esercizio degli atti della vita e il profondo accasciamento delle forze organiche; individualità modificata dall'elemento malarico nel senso di rendere l'organismo in assoluto e completo antagonismo coi preparati chinici.

E fin qui può tutt'al più giungere l'influenza modificatrice della cachessia marenmiana; perciocchè non è giusto il credere che essa sia il fattore primario ed esclusivo della insofferenza assoluta della chinina. Per se stessa la cachessia malarica non avrebbe la forza di causare tale incompatibilità senza quella condizione d'individualismo, che dee riguardarsi come condizione *sine qua non* della intossicazione chinica. A comprovare ciò basta il fare osservare che questa intossicazione se ordinariamente mostrasi in colleganza colla infezione malarica, moltissimi individui però, affetti a tutta oltranza da tale infezione non han manifestato giammai alcun segno di avvelenamento chinico.

Or questa individualità è quella che in ultimo studia accuratamente l'autore e accennando quanto sian varie le opinioni dei pratici sull'azione fisiologica e terapeutica della chinina; e richiamando alla mente quando il Bernard, il Brown, lo Schiff, il Vulpian ed altri han constatato sui rapporti intimi delle funzioni della vita vegetativa col gran simpatico, o sistema dei nervi ganglionari, ammette non senza fondamento che, la chinina esercita un'azione speciale su questa parte del gran sistema nervoso; azione che può solo render ragione dello sviluppo contemporaneo delle congestioni addominali (del fegato e dei reni) del vomito e della diarrea, fenomeni che possonsi mettere a paro di quelli che risultano da certe incitazioni e lesioni apportate ai centri nervosi. Passando poi in rassegna tutti i modi di azione della chinina messi avanti da moderni sperimentatori, mostra evidentemente che, come l'azione della chinina, in onta alle più serie ricerche, astrazion facendo dell'antifebbrifuga, sia dubbia e contro la causa piretogenetica in generale e come antizimotica. Laonde, l'autore conchiude che, volendo dare una spiegazione all'azione tossica della chinina, *non se ne possa preferire altra a quella nevro-paralitica sui centri del sistema nervoso vaso-motore.* (pag. 113).

Ed eccoci al termine del nostro ragionamento. Siam lieti potere affermare che il lavoro del Prof. Tomaselli porta un carattere di originalità e di novità inconfutabile. Oltre a ciò, egli mostra in esso sano discernimento; alti concetti; imparzialità ed elevatezza nei giudizi; somma penetrazione clinica ed opportuna erudizione. Si abbia dunque le meritate lodi il nostro dotto confratello: e se le parole di un vecchio e non indegno cultore delle mediche e naturali discipline possono avere un qualche valor profetico, si può essere certi che, il Tomaselli perseverando nelle sue ricerche ed elucubrazioni, renderà servigi di non minor pregio alla salutar scienza.





## LETTERATURA

---

Prof. S. TOMASELLI: Sull'intossicazione chinica e l'infezione malarica. Contribuzione all'esistenza della febbre ittero ematurica da chinica. Memoria letta all'Accademia Gioenia di Catania nella seduta ordinaria del 15 Marzo 1874.

D.r VITO ZAPPULLA: Giornale *Il Buon Seme* num. 29 e 31. Tipografia Rosario Bonsignore, Catania 1874.

*L'Osservatore Medico*, giornale Siciliano: Bibliografia della Direzione; vol. IV; pag. 55, Palermo 1874.

D.r LUIGI MAZZOTTI: Rivista clinica e terapeutica; Bologna 1874.

Prof. SCHIVARDI e G. PINI: Annuario delle Scienze Mediche; pag. 73; 1874.

Prof. S. TOMASELLI: Atti dell'Accademia Gioenia di Catania. Appendice alla prima memoria sulla intossicazione chinica e l'infezione malarica, letta all'Accademia il 27 Settembre 1875.

*Lo Sperimentale*: Bibliografia della Direzione, Firenze 1875.

*Gazette Hebdomadaire de Medicine et Chirurgie*; bibliografia della Direzione, pag. 46, Parigi 1875.

D.r F. PANTANO: Sulle virtù ed azione della chinina, ovvero intorno alla intossicazione chinica e la febbre malarica del Prof. S. Tomaselli. Tipografia Andrea Norcia, Siracusa 1875.

Prof. BINZ: La intossicazione chinica e l'infezione malarica del Prof. Tomaselli: auszug aus dem Protokoll der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur und Heilkunde. Sitzung der medicinischen section am 23 Februar Bonn. 1875.

Prof. S. TOMASELLI: L'intossicazione chinica e l'infezione malarica, illustrata da molti casi clinici. Contribuzione all'esistenza della febbre per la chinina. Memoria presentata all'Accademia Gioenia nella seduta straordinaria del 27 Settembre 1876; atti dell'accademia medesima serie III, vol. XI, Catania 1877.

Prof. PALASCIANO: Archivio di Chirurgia pratica; vol. XIII, num. 3 e 4, Napoli 1876.

D.r CASSONE: Due casi d'intossicazione chinica. *Osservatore medico* fasc. V e VI, Palermo 1876.

D.r RIZZO MATERA: *Osservatore medico* anno XIX, serie III, vol. VI, fasc. V e VI (novembre e dicembre) Palermo 1876.

D.r A. PELLARIN: des fievres bilieuses des Pays chauds en general, et de la fièvre bilieuse hematurique; Paris 1876.

D.r RESTUCCIA: Quattro casi d'intossicazione chinica; *osservatore medico*; vol. VII, fasc. II, marzo e aprile, Palermo 1877.

*Osservatore Medico*: bibliografia della Direzione, anno XX, vol. VII, pag. 529, Palermo 1877.

TOMASELLI ED IL LE ROY DE MERICOURT: *Moviment medical*, num. 29, 35, 41, 48; 1877.

Prof. JACCOUD: Sull'intossicazione chinica del Prof. Tomaselli, comunicazione all'Accademia di Medicina di Parigi nella seduta del 10 luglio. V. *Bulletin de l'Academi. de med.* ser. 2<sup>a</sup>, tom. VI, numero 28, Parigi 1877.

*Lo Sperimentale*: Bibliografia della Direzione, pag. 114, Firenze 1877.

Prof. G. B. UGHETTI: Un caso d'intossicazione chinica. *Sperimentale*; dicembre pag. 624, Firenze 1877.

*Le Roy de Mericourt*: *Bulletin de l'Academie de medicine*. Seance du 17 juillet. Paris 1877.

Prof. G. B. UGHETTI: L'intossicazione chinica e la febbre biliosa ematurica; diagnosi differenziale. *Sperimentale* anno XXXII; fasc. VI, pag. 614, Firenze 1878.

D.r RIZZO MATERA: *Osservatore medico*; anno XXVI, serie III, vol. VIII; fasc. V e VI; da settembre a dicembre Palermo 1878.

Prof. A. ARADAS: Sull'intossicazione chinica. *Giornale internazionale di medicina*; gennaio, Napoli 1878.

Prof. KARAMITSAS: *Bulletin de la Societè Medical d'Athènes*; (Αἱματουρία ἢ Αἱμοσφαιρινοουρία etc.) hematurie ou hemoglobinurie provenant de l'usage de la quinine; seance du 18 novembre 1878.

*Rivista clinica di Bologna*: Intossicazione chinica; la Direzione. Aprile fasc. 4; 1878.

D.r MANCINI: *Lo Sperimentale*, settembre; Firenze 1878.

Prof. KARAMITSAS: *Bulletin general de therapeutique*; luglio, agosto 1879.

D.r PINNAVARIA: Sulla nuova forma morbosa prodotta dalla somministrazione della chinina negli affetti da cachessia malarica, scoperta e descritta dal Prof. S. Tomaselli. *Giornale di med. farm. e vet.* Piacenza 1879.

D.r FRAGALÀ: Un caso d'intossicazione chinica. *Giornale di med. farm. e veter.*, Piacenza 1879.

D.r BERENGER FERAUD: l'intoxication quinique et l'infection palustre. *Archiv. de medicine navale*, mai, num. 5, Paris 1879.

LE ROY DE MERICOURT: *Archives de medicine navale*. Paris 1879.

DR. LO RE: Un caso d'intossicazione chinica *osservatore medico*. Palermo 1880.

G. SILVESTRINI E CONTI: Sulla malattia di Dressler od emoglobino albuminuria parossistica, Sassari 1880.

D.r P. GALVAGNO: Contributo alla casistica dell'intossicazione chinica; *osservatore medico*; anno XXIX, fasc. 2, marzo e aprile. Palermo 1881.

D.r RIZZO MATERA: Sulla intossicazione chinica del Prof. S. Tomaselli; osservatore medico vol: x, pag: 75, 1880. Vol; XI, pag. 324, 1881.

Prof. G. B. UGHETTI: Sull'intossicazione chinica del Prof. Tomaselli e l'emoglobino albuminuria dei Professori Silvestrini e Conti; osservatore medico vol. XI, fasc. gennaio e febbraio 1881.

Prof. S. TOMASELLI: Conferenza clinica sulla intossicazione chinica; archivio clinico italiano pag: 402, 1881.

D.r RESTUCCIA: Sette casi d'intossicazione chinica; osservatore medico, anno XXIX, vol. XI, pag. 15, Palermo 1881.

G. SILVESTRINI E CONTI: Sulla malattia di Dressler od emoglobino albuminuria parossistica; memoria 2<sup>a</sup>; dal giornale lo sperimentale, Firenze 1881.

D.r S. RIZZO MATERA: La chinina e la febbre ittero ematurica; bollettino delle scienze mediche di Bologna; serie VI, vol. IX, 1882.

Prof. G. KARAMITSAS: *Περί ΕΛΛΑΔΟΣ Αιμοσφαιρινουρίας Περιτον ΑΘΗΝΑΙΣ*, 1882.

D.r A. BIRELLI: Un caso d'intolleranza per il chinino; gazzetta delle cliniche di Torino, num. 18; 1882.

Prof. A. MAFFUCCI: Rivista clinica e terapeutica anno VI, num. VII, Napoli 1884.

G. DE LUCA E G. RACCHI: Compendio di Patologia Spec. Med. ad uso degli Studenti e dei Medici pratici; capitolo sull'intossicazione chinica, pag. 58, vol. I Napoli 1884.

Prof. V. CERVELLO: Sull'emoglobinuria da chinina; medicina contemporanea, marzo num. 3; tipografia dell'accademia reale delle scienze; Napoli 1884.

Prof. S. TOMASELLI: Sull'intossicazione chinica; rivista clinica e terapeutica; anno VI, num. VII. Napoli 1884.

Prof. TOMMASI: Bollettino delle cliniche; anno III, serie III. Napoli 1886.

Prof. A. CARDARELLI: atlante di microscopia clinica; tav. 18, pag. 6, 1886.

Prof. PRIMAVERA: atlante di microscopia clinica; tav. 18, pag. 6, 1886.

G. DE LUCA: Capitolo sulla intossicazione chinica aggiunto alla Patol. Speciale Medica del Laveran e Tessier, vol. I, 1886.

D.r G. CASELLA: (due casi d'intossicazione chinica); Riforma Medica num. 268, 269; Napoli 1887.

Prof. S. TOMASELLI: Un caso d'intossicazione chinica (febbre ittero ematurica da chinina); comunicazione fatta all'accademia Gioenia di Scienze Naturali in Catania nella seduta del dì 11 dicembre 1887.

N. DE DOMINICIS: La Patologia e Terapia Speciale Medica; intossicazione chinica pag. 815. Napoli 1887.

JOURNAL MEDICAL: La Direzione, 27 ottobre. Parigi 1888.

BOULETIN MEDICAL: La Direzione; l'intossicazione chinica del Prof. TOMASELLI, num. 86; 28 ottobre. Parigi. 1888.

D.r P. S. PAMPOUKIS et S. N. CHOMATIANOS: Recherches cliniques et experimentales pour l'emospherinurie quinique (Athenes), Publication du Progres Medical; Paris 1888.

D.r P. MOSCATO: *Riforma Medica*, anno IV, pag. 670 e 736; Napoli 1888. *Rivista Clinica e Terapeutica*, anno X, fasc. X, Napoli 1888. *Rivista clinica e terapeutica*, anno X, fasc. d' agosto, Napoli 1888.

Prof. S. TOMASELLI: *Sull' intossicazione chinica*; *Rivista clinica*, I puntata; Napoli 1888. *Intossicazione chinica o febbre ittero ematurica da chinina*; relazione letta al 1° Congresso di Medicina Interna tenuto in Roma; vol. I, pag. 15; editore Francesco Vallardi, 1888.

D.r V. COGLITORE: *Dell' intossicazione chinica del Prof. Tomaselli e dei compensi a prevenirla*. *Rivista clinica e terapeutica*; anno XI, n. 3; marzo 1889.

D.r E. BIANCO: *Un caso d' intossicazione chinica*; *Riforma Medica*, num. 132. Napoli 1889.

D.r R. BUCCHERI: *Due casi d' intossicazione chinica*; *Sicilia Medica*, anno I, fasc. 8. pag. 656; Palermo 1889.

D.r CIMBALI: *Sulla emoglobinuria parossistica*. *Archivio Italiano di Clinica Medica* num. 2, anno XXVIII, 1889.

D.r G. LIPARI: *Diciannove casi d' intossicazione chinica*; *Morgagni* parte I, numero 9; anno XXXI, settembre Napoli 1889.

D.r FIORITO: *Sull' intossicazione Chinica*; *Morgagni*; Napoli 1889.

D.r LIOTTA: *Sull' intossicazione da Chinina*; *Morgagni* num. 9, anno XXXI. Napoli 1889.

Prof. V. CHIRONE: *La Terapia moderna*; anno III, num. 4 aprile 1889.

D.r P. MOSCATO: *Sulla emoglobinuria parossistica da chinina. Contribuzione all' esistenza della malattia del Tomaselli*: *Gazzetta degli Ospitali* num. 9, 1889. *Gazzetta degli Ospitali* numeri 13, 14 15, 1889.

D.r A. TIRABOSCHI: *Emoglobinuria e malaria*; *Giornale internazionale delle Scienze mediche*; anno XII; 15 marzo 1890.

D.r I. CARREAU: *Metemoglobinuria chinica (urines noires determinees par la quinine)*. *Pointe a Pitre* 1891.

D.r V. CRISAFULLI: *Giornale medico del R. Esercito e della R. Marina*, 1891.

D.r P. MOSCATO: *Morgagni* XXXIV, ottobre 1892.

D.r HAYEM: *Union Medical* num. 60; 1893.

Prof. A. MURRI: *Sull' intossicazione da chinina*. *Dal Policlinico*, vol. II M. fasc. 7; Roma 1895.

Prof. DE RENZI: *Riforma Medica*, anno XI; vol. I; pag. 785, Napoli 1895.

D.r O. RAPISARDA: *Contributo alla casistica dell' uremia nella intossicazione chinica*. *Lavori del Congresso della Società Italiana di Medicina Interna*, 1895.

B. KÜCHEL e i MEDICI DEL CONGO: *Riforma Medica* anno XI; vol. III; pag. 210, 1895.

D.r G. RUSSO: *Sulla febbre ittero ematurica*. *Tipografia di Giuseppe Calì*; Catanzaro 1895.

D.r P. MOSCATO: *Gazzetta medica lombarda* anno LV, 1896.

Prof. GROCCO: *Sull' emoglobinuria da chinina nei malarici*; *archivio italiano di clinica medica*, anno XXXV, 1896.

D.r PUCCI: Febbre ittero ematurica da chinina e favismo. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, num. 40, 1896.

D.r BASTIANELLI: Emoglobinuria da malaria. Dagli annali di medicina navale fasc. XI, anno II, Roma 1896.

D.r P. MOSCATO: Giornale internazionale di Scienze Mediche anno XIX, 1897

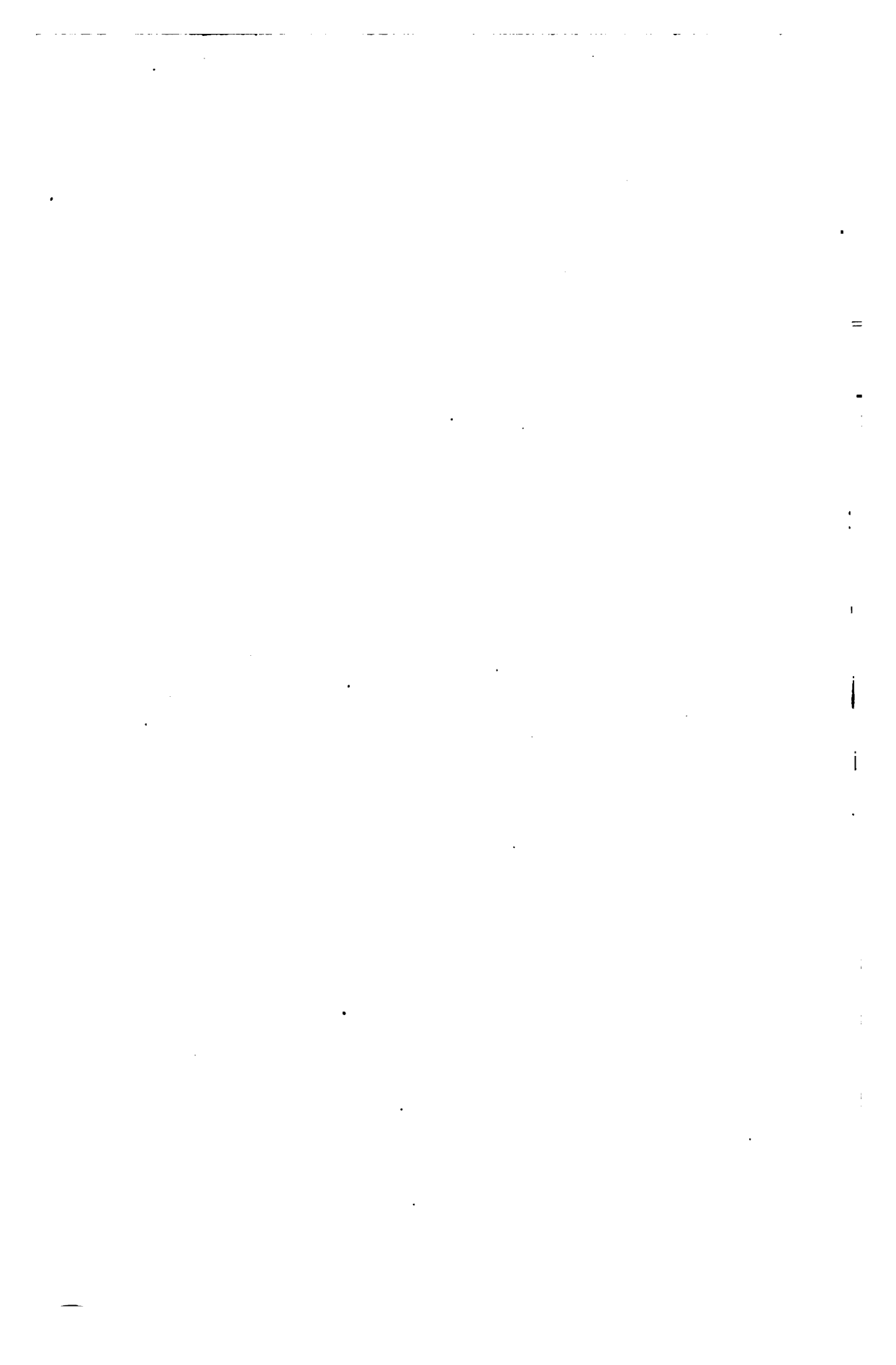
Prof. G. BACCELLI: Dal Policlinico; anno IV; vol. IV M. Roma 1897.

HAYEM: Morgagni parte 2<sup>a</sup> anno XXXV, num. 33, pag. 405; 1897.

BELLOVV: Melanuria e chinina; Riforma Medica anno XIII vol. III pag. 295 1897.

Prof. LIVIO VINCENZI: Sulla intossicazione chinica nei malarici; dall' archivio italiano di clinica medica; anno XXXVI, puntata III; 1897.

---



# CASISTICA

## DELL'INTOSSICAZIONE CHINICA

AUTORI	NUMERO DEI CASI	
	pubblicati	inediti
Prof. S. Tomaselli . . . . .	18	12
Dottor G. Lipari . . . . .	19	„
Dottor P. Moscato . . . . .	15	„
Dottor Restuccia . . . . .	11	„
Prof. Karamitsas . . . . .	7	„
Dottor P. S. Pamponkis et S. N. Chomatianos . .	5	„
Dottor P. Galvagno . . . . .	5	„
Dottor Cassone . . . . .	2	„
Dottor Buccheri . . . . .	2	„
Dottor A. Tiraboschi . . . . .	2	„
Dottor G. Casella . . . . .	2	„
Prof. V. Cervello . . . . .	1	„
Prof. G. B. Ughetti . . . . .	1	„
Dottor A. Birelli . . . . .	1	„
Prof. A. Murri . . . . .	1	„
Prof. P. Grocco . . . . .	1	„
Dottor Pinnavaria . . . . .	1	„
Dottor G. Lo Re . . . . .	1	„
Dottor E. Bianco . . . . .	1	„
Dottor Fragalà . . . . .	1	„
Prof. L. Vincenzi . . . . .	1	„
Dottor R. Fanuele (*) . . . . .	4	„
TOTALE DEI CASI	102	12

(\*) *Gazzetta degli Ospedali*, N. 118, 1897.





# INDICE

	pagina
PREFAZIONE ALLA 3 <sup>a</sup> EDIZIONE. . . . .	V-XVI
I. INTRODUZIONE . . . . .	I
II. Condizioni inerenti alla intossicazione chinica . . . . .	3
III. Malaria . . . . .	4
IV. Forma clinica dell' intossicazione chinica . . . . .	6
V. Osservazioni cliniche. . . . .	11
VI. Corollari clinici . . . . .	38
Quantità della chinina . . . . .	38
Natura del preparato. . . . .	41
Via per la quale la chinina viene somministrata . . . . .	42
Qualità dei preparati di chinina . . . . .	44
Intossicazione chinica ed infezione malarica . . . . .	46
L' azione della chinina in questi casi non perde la sua virtù terapeutica . . . . .	50
Sviluppo del parossismo chinico . . . . .	53
Antitodi alla chinina. . . . .	53
VII. Diagnosi . . . . .	58
VIII. Brevi considerazioni patologico-cliniche . . . . .	69
CONCLUSIONI. . . . .	80

## Ulteriori pubblicazioni sullo stesso argomento del Prof. Tomaselli.

- I. Intossicazione chinica — Contribuzione all' esistenza della febbre ittero-ematurica per la chinina . . . . . 85

	pagina
II. Sull' intossicazione chinica — Febbre ittero-ematurica da chinina — Conferenza clinica . . . . .	93
III. La intossicazione chinica o febbre ittero-ematurica da chinina . .	107
IV. Nefrite acuta con consecutiva uremia nella intossicazione chinica .	127

**Lavori sullo stesso argomento  
degli Assistenti all' Istituto di Clinica Medica.**

I. L' intossicazione chinica e la febbre biliosa ematurica—Osservazioni critiche del Dr. G. B. Ughetti. . . . .	135
II. Sull' intossicazione chinica del Prof. Tomaselli e l' emoglobino-albu- minuria parosistica dei Proff. Silvestrini e Conti pel Dr. G. B. Ughetti. . . . .	163
III. Contributo alla casistica dell' uremia nella intossicazione chinica — Comunicazione del Dr. O. Rapisarda . . . . .	173
NOTE E RIVISTE BIBLIOGRAFICHE . . . . .	181
LETTERATURA . . . . .	195
CASISTICA DELL' INTOSSICAZIONE CHINICA . . . . .	201

---

## **Pubblicazioni della Clinica Medica di Catania**

DIRETTA DAL PROF. S. TOMASELLI

---

**PROF. S. TOMASELLI**

**Considerazioni generali sul progresso della semiotica e sul metodo da tenersi nell' arte del diagnosticare.**

**Sulla intossicazione chinica e l' infezione malarica.** Contribuzione all' esistenza della febbre per la chinina. Memoria letta all' Acc. Gioenia di Scienze naturali in Catania, nella seduta ord. del 15 Marzo 1874.

**Angina ditterica seguita da paralisi.** Osservazioni cliniche patologiche.

**Rendiconto di alcune note importanti di Anatomia Patologica.** Applicazione alla Clinica. Atti dell' Acc. Gioenia, vol. IV, serie III.

**Essai critique sur la cachexie cardiaque.** Congres Medical de tous les nations à Florence.

**L' intossicazione chinica e l' infezione malarica;** illustrata da molti casi clinici — 2ª Memoria, 1877.

**Appendice alla prima memoria sulla intossicazione chinica,** 1875.

**Un caso d' intossicazione chinica.** Febbre ittero ematurica da chinina, 1887.

**Sulla intossicazione chinica.** Rivista Clinica e terapeutica, 1884.

**Sulla intossicazione chinica.** Archivio Italiano di Clinica medica, 1888.

**Intossicazione chinica o febbre ittero ematurica da Chinina.** Congresso di Med. Interna, 1888.

**Contributo alla etiologia e cura dell' epatite suppurata.** Rivista Clinica e Terap., Anno VII, fasc. 6.

**Sopra un caso di ascesso pleurale.** Giorn. intern. delle scienze mediche, anno VII.

**La febbre continua** (febbre sudorale) dominante in Catania. Osservaz. clin. patol., 1886.

**Sull' influenza** (Lez. clin.) *Sicilia medica*, 1890.

**Esperimenti fatti con la linfa di Koch nella Clinica medica di Catania.** Atti dell' Accademia Gioenia.

**Sopra un caso di atrofia muscolare giovanile** (tipo Erb). Lezione raccolta dall' assistente Dr. O. RAPISARDA. *Riforma medica*, anno IX.

**Sopra un caso di nefrite parenchimale cronica.** Lezione raccolta dall' assistente Dr. O. RAPISARDA. *Riforma med.*, anno IX.

**Contributo alla casistica della pollosierosite.** Lezione raccolta dall' assistente Dr. O. RAPISARDA, *Gazzetta degli Ospedali*, 1894.

**La febbre continua epidemica** (febbre sudorale) 2ª Memoria, 1895.

**Un caso di epatite suppurata da staphylococcus pyogenes aureus e concomitante pleurite essudativa a destra.** Lezione raccolta dall' assistente Dr. F. ZANGRÌ. *Clinica mod.*, anno II.

**Su di un caso di poliartrite reumatica acuta con consecutive manifestazioni viscerali.** Lezione raccolta dall' assistente Dr. ZANGRÌ. *Clinica mod.*, anno II.

**Sulle febbri da infezione malarica.** Lezione raccolta dal Dr. M. GRAVAGNA, *Clinica mod.*, anno I.

**Sopra un caso di cancro primitivo della cistifellea.** Lezione raccolta dal Dr. O. RAPISARDA. *Clinica mod.*, anno I.

**Sulla intossicazione chinica.** *Moviment medical*, N. 29, 35, 41, 48, 1877.

### **PROF. G. B. UGHETTI (GIÀ ASSISTENTE)**

**Resoconto dell' anno scolastico 1880-81.**

**Note cliniche raccolte durante l' anno 1881-82.** *Arch. med.*, 1882.

**Un caso d' intossicazione chinica.** *Sperimentale*, 1877.

**L' intossicazione chinica e la febbre biliosa ematurica,** diagnosi differenziale. *Sperimentale*, anno XXXII.

**Sull' intossicazione chinica del Prof. TOMASELLI e l' emoglobino albuminuria dei Proff. SILVESTRINI e CONTI.** *Osserv. med.*, 1881.

### **DOTT. O. RAPISARDA (ASSISTENTE)**

**Due casi di meningite cerebro-spinale,** guariti col bromuro di potassio ad alte dosi. *Riv. clin. e terap.*, anno VI.

**Nota preventiva sopra un caso di Morbo di Addison.** *Riv. clin.*, anno VII.

**Note cliniche raccolte durante l' anno scolastico 1882-83.** *Rivista clinica*, anno V.

**Breve esposizione di alcuni casi clinici studiati nel biennio 1884-85.** *Rivista clinica*, anno VII e VIII.

diretta dal Prof. S. Tomaselli.

---

**Cenni sul metodo diagnostico e brevi considerazioni su alcuni casi di polmonite.** *Rivista clinica*, anno IX.

**Caso di tubercolosi miliare acuta a forma asfittica.** *Rivista clinica*, anno X.

**Sopra un caso di meningite cerebro-spinale di oscura diagnosi.** *Riforma medica*, 1889.

**Note cliniche raccolte nel 1891.** *Gazzetta degli Ospedali*.

**Caso d'influenza simulante una meningite cerebro-spinale.** Nota clinica. *Gazzetta degli Ospedali*, 1895.

**Contributo alla casistica dell'anchilostomo-anemia.** *Riforma medica*, 1896.

**Sull'ascesso epatico e sulla frequente coincidenza della pleurite a destra.** *Gazzetta degli Ospedali*, 1895.

**Contributo alla casistica dell'uremia nella intossicazione chinica.** Congresso Medico di Roma.

**Note cliniche raccolte nel 1896-97.**

## **DOTT. S. CALANDRUCCIO**

**Secondo caso di anchilostomanemia seguito da guarigione.** *Rivista clinica*, anno VIII.

---



